

**Pathophysiologische Probleme der
Blutbildung, untersucht an Fällen
chronischer myeloischer Leukämie unter
Behandlung mit Myleran**

Egon Spitz

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555621_0039

**Pathophysiologische Probleme der
Blutbildung, untersucht an Fällen
chronischer myeloischer Leukämie unter
Behandlung mit Myleran**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Egon Spitz
aus La Paz - Bolivien

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. H. BORCHERS
Correferent: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20.6.1961



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. DEFINITION DER CHRONISCHEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE	6
Die leukämische Zelle.	
1. Die Irreversibilität des leukämischen Prozesses	6
2. Der Begriff der Wucherung	6
3. Die verschiedenartigen Reifungsstufen der leukämischen Zelle und die Hypothese der Zellgenese der Leukämie	10
4. Der Ort der leukämischen Blutbildung.	12
Faktoren, welche die Zusammensetzung und das zahlenmäßige Bild des peripheren Blutes bestimmen:	
1. Das Ausmaß der Zellbildung	12
2. Die Kontrolle des Übertritts der Zellen vom Knochenmark ins Blut	12
3. Der Abbau der Zellen in der Peripherie.	13
Die extramedulläre metaplastische Hämatopoese bei	13
1. Osteomyelosklerose	13
2. chronischer myeloischer Leukämie.	15
Die physiologische und die pathologische Linksverschiebung des granulocytären Systems im Blut	14
Die cytostatische Therapie der chronischen myeloischen Leukämie mit Myleran:	17
1. Dosierung.	17
2. Symptomatische und hämatologische Remissionen.	17
3. Indikation.	18
4. Toxizität und Nebenwirkungen.	18
5. Kontra-Indikation des Mylerans.	18

	Seite
6. Myleran und die Überlebenszeit.	18
7. Zytologische Effekte des Mylerans.	20
C. DAS MATERIAL UND SEINE AUSWERTUNG	
1. Die Röntgen-Milzbestrahlung.	20
2. Hochgradige bis totale klinische und hämatologische	
3. Remissionen unter Myleran-Behandlung.	20
DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG	21
GRAPHISCHE DEMONSTRATIONEN.	28

A. EINLEITUNG

Seit der Beschreibung der Leukämie durch Virchow im Jahre 1845 ist im Rahmen der Klinik dieser Hämoblastose immer wieder das Problem der Lokalisation leukämischer Blutbildung sowie ihrer Ausdehnung auf normalerweise nicht hämopoetisch tätige Organe aufgeworfen worden. Die cytostatische Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie hat nun besonders seit der Einführung des Mylerans das Bild der Leukämie stark verändert. Im Gegensatz zu früher werden heute nicht selten totale klinische und auch hämatologische Remissionen beobachtet, die eine Diagnose der Erkrankung in diesem Stadium praktisch unmöglich machen und in einzelnen Fällen zunächst wie echte Heilungen imponieren. Stets kam es jedoch bisher nach mehr oder weniger langer Remission zum Rückfall und schließlich zum tödlichen Ausgang der Erkrankung. Auch im Stadium der völligen Normalisierung des peripheren Blutbildes lassen sich im Knochenmark die typischen Veränderungen der Leukämie feststellen. Aus dieser Beobachtung einer "Dissoziation" zwischen Blut- und Markbild der erfolgreich behandelten Leukämie ergeben sich nun u. E. einige Probleme, die in der folgenden Arbeit behandelt werden sollen.

1. Problem

Der Befund eines quantitativ wie qualitativ "normalen" Blutbildes bei eindeutig leukämisch verändertem Mark wirft die Frage auf, ob und in welchem Ausmaß das periphere Blutbild der chronischen myeloischen Leukämie vom Mark einerseits und von den extramedullären Blutbildungsstätten andererseits bestimmt wird.

2. Problem

Die Reduzierung eines leukämischen Blutbildes mit hohen Leukocytenzahlen und pathologischer Linksverschiebung auf ein "normales" Blutbild, das in dieser Form über einen längeren Zeitraum konstant bleiben kann, führt ferner zu der Frage, ob die medulläre Hämatopoese nach Ausschaltung der das leukämische Blutbild bestimmenden Faktoren auch bei der Leukämie den physiologischen Regulationsmechanismen der Blutzellbildung unterworfen ist.

3. Problem

Läßt sich der Beweis erbringen, daß die leukämische medulläre Hamatopoese der Regulation des Organismus unterworfen ist, so wäre die Frage zu stellen, ob es bei der chronischen myeloischen Leukämie nur eine einheitlich leukämische Myelopoese gibt, oder ob daneben eine normale, d. h. gesunde Rest-Hämatopoese existiert, die im Zustand des optimalen therapeutischen Effektes das "normale" Blutbild des Remissionsstadiums aufrecht hält.

4. Problem

Welcher Grad der Remission einer chronisch-myeloischen Leukämie ist mit der Myleranbehandlung anzustreben und als optimaler Therapieeffekt zu bezeichnen?

B. DIE DEFINITION DER CHRONISCHEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE

HEILMEYER definiert die chronische myeloische Leukämie wie folgt: "Unter Leukämie verstehen wir heute ein Krankheitsbild, das durch eine irreversible Wucherung leukocytärer Zellen in verschiedenen Graden der Reife und der Abartung sowohl in den normalen Blutbildungsstätten, aber auch außerhalb derselben mit oder ohne Ausschwemmung in das strömende Blut gekennzeichnet ist."

Für die Behandlung der angedeuteten Probleme erscheint es zweckmäßig, diese Definition zunächst näher zu analysieren.

1. Die Irreversibilität des leukämischen Prozesses konnte auch von der modernen zytostatischen Behandlung nicht beseitigt werden. Es sind lediglich Fälle bekannt geworden, bei denen eine langdauernde zytostatische Behandlung mit Myleran oder anderen Mitteln in Übersteigerung des beabsichtigten therapeutischen Effektes zu einer über Jahre dauernde Hypoplasie geführt hat. Auch durch Röntgenbestrahlung mit letalen Dosen lassen sich totale Aplasien des blutbildenden Gewebes erzielen. Überlebten die Versuchstiere und Leukämiepatienten den Eingriff, so kam es trotz Zerstörung des leukämischen Gewebes stets doch wieder zum Auftreten der Erkrankung. Die als geheilt beschriebenen Fälle von GLOOR und Anderen werden heute allgemein als Pseudoleukämien im Sinne eines reaktiven leukämoiden Blutbildes gedeutet (ROHR, TISCHENDORF).

2. Der Begriff der Wucherung deutet eine Beziehung zum Tumorgeschehen an. Die erste Frage zielt nach der Ätiologie des Leidens.

Obwohl es bis heute keinen direkten Beweis für die Auffassung der menschlichen Leukämie als einer übertragbaren Krankheit gibt, wird sie doch von den meisten Forschern nicht bezweifelt (FINCH). Die Argumente für diese Auffassung dürfen wohl als Hinweise, aber noch nicht als Beweise angesehen werden, wobei epidemiologische, genetische und tierexperimentelle Untersuchungen wertvolle Grundlagen geliefert haben. Beim Menschen ist das Problem besonders kompliziert, weil eine Ursache bzw. ein Erreger nicht bekannt ist und es bisher nicht möglich war, Übertragungen der Leukämie zu beobachten oder im Experiment zu erzeugen.

Die bis heute diskutierten Kausalfaktoren der Leukämie lassen sich in folgenden 3 Gruppen zusammenfassen:

- a) Vererbungsfaktoren
- b) Umwelteinflüsse
- c) Infektion

Das Ergebnis ausgedehnter Untersuchungen über Vererbungsfaktoren der Leukämieentstehung läßt sich etwa folgendermaßen zusammenfassen: Ein sicherer Zusammenhang der Leukämie mit genetischen Faktoren konnte nicht nachgewiesen werden, nur bei wenigen ausgesuchten Familien scheint die Vererbung eine Rolle zu spielen. Die vom lymphatischen Gewebe ausgehende Leukämie tritt am häufigsten familiär in Erscheinung (MacMAHON und CLARK). Falls die menschliche Leukämie irgendwelchen Erbgesetzen folgt, tut sie dies in sehr unterschiedlichem Ausmaß und besitzt eine geringe Durchschlagskraft. Mutationen des Erbgutes könnten eine wichtige kausale Bedeutung haben, sie sind jedoch schwer zu untersuchen. Auch spricht das sporadische Auftreten der Erkrankung für die Notwendigkeit mehrerer Mutationen vor der Entwicklung einer Leukämie (FISHER). Es deutet jedoch manches darauf hin, daß Veränderungen der Erbfaktoren zu einer Disposition oder auch zu verminderter Resistenz führen, die dann bei entsprechenden Umweltfaktoren die Entwicklung einer Leukämie begünstigen. Die Umwelteinflüsse haben vermutlich wenig mit der direkten Ursache oder mit dem Übertragungsweg der Leukämie zu tun. Ihre indirekte Wirkung über Mutationen der Erbanlage und Selektion der Überlebenden ist jedoch vermutlich bedeutend. So ist die Häufigkeitszunahme der Leukämie in den letzten Jahren wahrscheinlich in erster Linie auf Veränderungen der Umwelteinflüsse zurückzuführen (MEADORS, MacMAHON und CLARK). Der gesteigerte Verbrauch von Chemikalien, die hohe Konzentration verschiedener giftiger Stoffe in der Luft haben aller Wahrscheinlichkeit nach zum Anstieg der Erkrankungshäufigkeit beigetragen. Auch die Tatsache, daß die Bevölkerung jetzt viel stärker harten Strahlen ausgesetzt ist, mag eine gewisse Rolle spielen. Für die Wichtigkeit des Milieus sprechen Berichte (CLEMMESON, BUSK und NIELSEN, MEADORS) über eine deutliche Häufung der Leukämien in der Stadtbevölkerung gegenüber der Bevölkerung ländlicher Gebiete (SACKS und SEEMAN, MEADORS). Die Leukämie-auslösende Wirkung harter Strahlen wurde erst vor kurzem voll erfaßt. Die Häufigkeit der Leukämien ist bei Ärzten, die viel mit Röntgenstrahlen arbeiten (HENSHAW und HAWKINS, PELLER, COURT BROWN und DOLL) wie auch bei Personen, die besonders hohen Strahlendosen ausgesetzt sind, so z. B. bei der bedauernswerten Bevölkerung der von Atombombenexplosionen heimgesuchten Städte Hiroshima und Nagasaki (MOLONEY), besonders hoch. Man sieht hier wieder, daß das Problem der Umwelteinflüsse von dem der Erbfaktoren nicht zu trennen ist, denn der Grund der Leukämiehäufung könnte in einer durch Strahlen induzierten Genmutation liegen. Übertragbare Formen der Leukämie bei Nagetieren konnten durch Bestrahlung, durch krebserzeugende chemische Substanzen, durch Hormone und in jüngster Zeit auch durch physiologische Abbauprodukte des Tryptophans (ERHART und STICH) hervorgerufen werden. Auch Faktoren, die das Gleich-

gewicht des Hormonhaushaltes beeinflussen, können gleichzeitig die Anfälligkeit für Leukämie verändern.

Für den dritten der genannten Kausalfaktoren, ein infektiöses Agens, steht bisher der Beweis für eine Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch noch aus. Zahlreiche Forscher ziehen jedoch aus den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen Analogieschlüsse für die menschliche Leukämie durch Viren als bewiesen (ROUS, GROSS). Bevor man sich mit der Infektionstheorie der Leukämie durch ein Virus beschäftigt, ist es jedoch erforderlich, auf einige Probleme hinzuweisen, die sich aus biochemischen Besonderheiten der Virusinfektion ergeben. Viren bestehen aus nukleinsäurehaltigen Eiweißmolekülen, die von einer Eiweißhülle umgeben sind. Der nukleinsäurehaltige zentrale Anteil des Virus vermag nach dem Eindringen in eine Zelle je nach der Art der hier vorgefundenen Bedingungen autokatalytisch zu reproduzieren, also zu vermehren. In dieser Eigenschaft gleicht das Virusmolekül den im Kern der Zelle verankerten Trägern der Erbanlagen, die gleichfalls aus nukleinsäurehaltigen Eiweißkörpern bestehen und bei jeder Zellteilung eine autokatalytische Verdopplung erfahren. Die Übertragbarkeit der Leukämien durch Viren könnte nun engstens mit der Genetik (Vererbung) verbunden sein, etwa in dem Sinne, daß ein Virus eine Mutation hervorruft, oder daß eine sogenannte Transduktion des Virus stattfindet (LEDERBERG). Es ist denkbar, daß sich das Virus entweder mit den vermehrungsfähigen Nukleoproteinen der Zelle vermehrt, oder die Struktur dieser in den Chromosomen verankerten Träger der Erbanlagen verändert. Ein solches gewissermaßen in den Bestand der Erbanlagen einer Zelle aufgenommenen Virus könnte mehrere Generationen begleiten bis dann einmal durch begünstigende äußere Einflüsse die klinische Leukämieerkrankung auftritt. Es ist in diesem Zusammenhang von größtem Interesse, das FURTH und Mitarbeiter auf Grund ihrer Arbeiten über Leukämie bei Nagetieren den Eindruck gewannen, daß der Mechanismus der Übertragung der Leukämie durch zellfreie Gewebsextrakte eher einer Transformation der Nukleinsäuren der Zelle nahe kommt, als eine durch Viren bedingte Infektion darstellt.

Zusammenfassend kann aus diesen Überlegungen und Beobachtungen geschlossen werden, daß die Nukleinsäuren mancher Viren vielleicht an der Bildung genetischer Strukturen der Zelle teilnehmen können und - entsprechend aktiviert - zu einer Mutation der Erbanlagen und damit der Eigenschaften einer Zelle führen. Diese Auffassungen schlagen eine Brücke zwischen der Vererbungstheorie und der Infektionstheorie bösartiger Erkrankungen. Das mit diesen Anschauungen verbundene Abweichen vom klassischen Konzept der Virusübertragbarkeit der Leukämien könnte z. B. auch erklären, warum kein Versuch, die Leukämie von Mensch zu Mensch zu übertragen, bisher gelungen ist (FINCH, SKIPPER und Mitarbeiter).

Einen interessanten Weg beschreiten zahlreiche Forscher mit Versuchen, die Leukämie vom Menschen auf Tiere zu übertragen. Hier sind die Ergebnisse noch widersprechend. 1960 war es einer Arbeitsgruppe in den USA gelungen, durch Injektionen zellfreier Extrakte aus dem Gehirn an Leukämie verstorbener Patienten

bei Mäusen gehäufte Leukämieerkrankungen auszulösen. Entscheidend für den Nachweis der Virusätiologie bei Leukämien ist nun unter anderem die Gewinnung eines spezifisch gegen das Virus gerichteten Immunserums. Durch Injektion der Extrakte bei Freiwilligen konnten die Forscher nun effektiv ein Serum gewinnen, das ein Angehen der Infektion bei den geimpften Mäusen, also die Entstehung der Leukämie verhinderte.

Gegen die Auffassung, daß die Leukämie beim Menschen nach Art einer bakteriellen oder Virusinfektion übertragen wird, sprechen noch einige gewichtige Untersuchungsergebnisse. So liegen Berichte über 131 Schwangerschaften bei leukämiekranken Frauen vor; nur eines der Kinder erkrankte an Leukämie (CRAMBLETT, FRIEDMAN und NAJJAR, FINCH). Auf Grund immunologischer Arbeiten wäre es dagegen unter Annahme eines einfachen Infektionsmodus sehr wahrscheinlich, daß Kinder leukämischer Mütter mit einer Leukämie geboren werden.

Die Beweise für die Übertragbarkeit der Leukämie bei Hühnern und Nagetieren sind dagegen eindeutig (ELLERMANN und BANG). Sie gelingt mit zellfreien Extrakten, die lediglich Partikel von der Größenordnung von Viren enthalten können; die Viren wurden isoliert und konnten elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht werden (BEARD, BRAUNSTEINER und Mitarbeiter). 1951 fand GROSS in den USA den vertikalen Infektionsmodus der Mäuseleukämie, der darin besteht, daß die infizierten, aber nicht erkrankten Tiere, das Virus mit der Eizelle auf die Nachkommenschaft übertragen.

Zusammenfassend gewinnt man den Eindruck, daß die Leukämie des Menschen zwar eine übertragbare Krankheit mit vielfältigen Regulationsmechanismen ist, daß jedoch der Übertragungsweg unseren gegenwärtigen Vorstellungen der Infektion wohl kaum entspricht. Eine kausale Verknüpfung des Tumorbegriffs mit seiner Sonderform der Infektion kündigt sich hier an.

Wie in der Frage der Ätiologie besteht auch hinsichtlich der nosologischen Stellung der Leukämie bis heute keine Klarheit. Schon Virchow hat die 1845 von ihm entdeckte Leukämie als eine Krankheit *sui generis* erkannt und als eine Hyperplasie mit Neubildung beschrieben. Die späteren Lehren versuchten die Leukosen ihrem Wesen nach entweder als hyperplastische Systemerkrankung (EHRICH, MORAWITZ, FIESCHI), oder als reaktive Hyperplasie (KREHL, STERNBERG, KARNETH u. a.), oder als maligne Tumoren bzw. tumorartige Erkrankungen aufzufassen. Diese älteste Lehre stammt von Banti, ihre Hauptvertreter sind RIBBERT, STERNBERG, HIRSCHFELD, ISAACS, ENGELBRETH-HOLM, APITZ, ASKANAZY, MOHR, MOESCHLIN, ROUSSY und GUERIN.

Die tierexperimentelle Forschung hat die echte Geschwulstnatur der Leukosen eindeutig aufgezeigt (ELLERMANN, OBERLING, ENGELBRETH-HOLM, FURTH). MOHR (1935) und APITZ (1937) haben nachdrücklich aus diesen Forschungen die Folgerungen für die menschliche Pathologie gezogen und die Tumorgenese der Leukämien vertreten. Demgegenüber setzen sich neuerdings insbesondere ROTTER und

BÜNGELER (1955) für eine Dysregulation als Ursache der gutartig verlaufenden Leukose ein. Sie sprechen von einer generalisierten, reaktiven, von übergeordneten Regulationssystemen gesteuerten, vielleicht fehlgesteuerten Systemhyperplasie.

Für die Frage nach der Tumornatur der Leukämiezellen durfte man von der biochemischen Untersuchung der Stoffwechselreaktionen und Fermentaktivitäten wesentliche Aufschlüsse erwarten. Leider erlauben jedoch auch die sicher sehr wertvollen Fermentuntersuchungen vorderhand noch keine sicheren Schlußfolgerungen auf den Steuermechanismus des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung (SEELICH). Abgesehen von der Aldolase (BECK und VALENTINE) scheinen die Fermentaktivitäten in den Zellen chronischer Leukämien geringer zu sein als in den entsprechenden normalen Zellen (LEPINE und BARRAL, LEVENE und MEYER, BÜRGER und WARBURG, REMMELE, WAISMANN und Mitarbeiter).

Da auf Grund vielfacher Beobachtungen über die Minderwertigkeit maligner Zellen kein Zweifel mehr besteht, könnte man die verringerten Fermentaktivitäten als Hinweis auf einen Tumorcharakter der Leukämiezellen werten. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Aktivitätswerte auch vom Alter der Zellen abhängen. Quantitative Differenzen zwischen normalen und pathologischen Leukozyten, wie z. B. im Ausmaß des Crabtree-Effektes (umgekehrten Pasteur-Effektes) können, abgesehen von grundsätzlichen Unterschieden im Entwicklungsstadium der Zellen auch durch verschiedene Empfindlichkeit gegenüber den Insulten der Isolierung und Präparation bedingt sein (SEELICH). Auf das Malignitätsproblem der Leukämien kann auf der Basis biochemischer Befunde erst dann eine sichere Antwort erwartet werden, wenn der Reaktionsmechanismus der Stoffwechselsteuerung bei normalen und malignen Zellen hinreichend bekannt ist.

Unter der heute trotzdem allgemein angenommenen Voraussetzung der neoplastischen Natur der Leukosen sind die morphologischen Veränderungen und die Entwicklungs- und Remissionsphasen der Leukämieformen erneut zu überprüfen. Es ist nach ROHR sehr unwahrscheinlich, daß lediglich das Fehlen eines die normale Zellproliferation hemmenden Faktors (OSGOOD) für die Entwicklung der Leukämiezelle verantwortlich ist. Die typische Leukämiezelle entspricht einer neuen Zellrasse, die bei Wucherung zu einer Gewebsneubildung, biologisch einer echten Neoplasie, nicht zu einer Systemhyperplasie führt. Der zunehmende Verlust der zellulären Differenzierungsfähigkeit, die Entdifferenzierung, und die Umgestaltung der Zellen zu oft nicht mehr zu charakterisierenden "Para"-Formen werden unter dem Begriff der Anaplasie (HANSEMANN) zusammengefaßt.

3. Die "Leukämiezelle" in ihrer Abartigkeit und Reifungsfähigkeit darf als Kernpunkt der wichtigen Frage betrachtet werden, auf welcher Stufe der myeloischen Zellentwicklung das leukämogene Agens angreift bzw. der Proliferationsreiz zur Auswirkung kommt. Wir bedienen uns dabei zum besseren Verständnis des Schemas der Granulopoese von WEICKER.

Zieht man das von WEICKER (1956) aufgestellte quantitative Modell der Granulopoese zur Analyse des Problems mit heran, so ergeben sich folgende Grundsätze der normalen Granulopoese: WEICKER folgert auf dem Wege eines Analogieschlusses aus dem exakter bestimmbareren Erythropoese-Modell, daß der Promyelocyt die eigentliche Stammzelle der Granulopoese darstellt, die sich hemi-homo-hemi-heteroplastisch teilt und so einerseits den Bestand der Matrix garantiert, andererseits die zur Ausreifung bestimmten Myelocyten produziert. Dem Myeloblasten wird wegen seines seltenen Vorkommens der Charakter einer obligaten Stammzelle der Granulopoese abgesprochen. Die Zahl der Myelocytenmitosen lassen auf eine nur einmalige Kernhalbierungsteilung schließen, weitere Teilungsschritte bleiben aus, dafür bildet sich die Segmentierung der Kerne bis zum reifen Segmentkernigen aus. Überträgt man die Befunde bei der chronischen myeloischen Leukämie auf dieses Teilungs- und Reifungsmodell, dann ergeben sich unter Berücksichtigung der vorgenannten Hypothesen drei Möglichkeiten der leukämischen Cytogenese.

a) LENAZ und PINEY sind der Meinung, daß die Myeloblasten die einzigen Leukämiezellen sind und daß die Leukämie nur ein einziges Zellstadium befällt, d. h. bei der akuten oder chronischen Form der myeloischen Leukämie nur die Myeloblasten. Nach PINEY ist der Myeloblast etwas Stabiles und Bleibendes, hingegen kann seine Ausreifungsfähigkeit verloren gehen; nach seiner Hypothese gibt es bei der Leukämie im Knochenmark sowohl normale Granulopoese, als auch leukämisch veränderte Myeloblastenherde. Von den leukämischen Myeloblastennestern geht ein starker Proliferationsreiz auf die nicht leukämisch veränderte Granulopoese aus. PINEY führt die Normalisierung des Blutbildes unter der cytostatischen Behandlung auf eine Abnahme des Proliferationsreizes zu, der von den Myeloblasten ausgeht. Gegen diese Hypothese würde die Tatsache sprechen, daß alle Granulocyten bei der chronischen myeloischen Leukämie gegenüber den morphologisch ähnlichen Granulocyten Gesunder einen Mangel an alkalischer Phosphatase zu verzeichnen haben (VALENTINE, MERKER und HEILMEYER).

b) Nach ROHR entwickeln sich die myelogenen Leukosezellen aus der myelocytären oder promonocytären Zellreihe, d. h. aus einer anatomisch und funktionell spezifisch differenzierten Zellart. ROHR unterscheidet den Promyelocyt als eigentliche Leukämiezelle, welche die Fähigkeit besitzt sich zu differenzieren (bei der chronischen Leukämie) oder zu entdifferenzieren (bei der akuten Leukämie). Mit dem Begriff "Anaplasie" bezeichnet ROHR die bei den Leukosen zunehmende Zellverwilderung.

c) Nach einer dritten Hypothese (BORCHERS) dehnt sich bei der Leukämie die obligate Granulopoese auf die fakultative Granulopoese (nach dem Schema von WEICKER - Myeloblast) aus.

Bleibt die hemi-heteroplastische Teilungskomponente bestehen, resultiert die chronische Leukämie, erlischt sie, entwickelt sich durch homoplastische Vermehrung der Myeloblasten oder Promyelocyten die akute Leukämie. Die Verlaufsform hängt davon ab, in welchem Umfang eine normale Granulopoese durch reproduktive Teilungsaktivität der Promyelocyten erhalten bleibt.

Was bestimmt die Zusammensetzung und das zahlenmäßige Bild des peripheren Blutes?

Eine sorgfältig abgestimmte Regulation die sich
erstens auf das Ausmaß der Zellbildung,
zweitens auf die Kontrolle des Übertrittes vom Knochenmark ins Blut,
drittens auf die Größe des Abbaus der Zellen in der Peripherie bezieht.

1. Das Ausmaß der Zellbildung hängt ab von dem Bedarf der Peripherie, der über Regelkreise mit verschiedenen Fühlern und der Einschaltung des vegetativen Nervensystems und Hormone zur Bildung bestimmter Hämopoetine führt (z. B. Erythropoetin, Leukopoetin) (RUHENSTROTH-BAUER, KOMIYA).

2. Der Übertritt der Zellen vom Knochenmark ins Blut besitzt als wesentlichen Regelmechanismus die allseitig geschlossene Sinuswand (BARGMANN), die den Binnenraum des Knochenmarks vom Blutraum abtrennt. Man faßt das Gefäßsystem innerhalb des Knochenmarks als ein "geschlossenes System" auf, wobei die Markgefäßstruktur gezeigt hat, daß die venösen Sinusoide mit dem Knochenmarkparenchym nicht in direkter Verbindung stehen, was auf Grund der Hypothese eines Spermechanismus unter pathologischen Verhältnissen gefordert werden müßte (ROHR, MORAWITZ, ASKANAZY, NORDENSON, ORSOS).

Die von BARGMANN und PEASE, De MARCH und KAUTZ durchgeführten Studien der Sinuswände zeigten keine Unterbrechungen in dem Sinne, daß es zu Zellaustritten hätte kommen können, sondern lediglich Lücken die offenbar dem Stoffwechselaustausch dienen. Man kann somit aus der Feststellung eines geschlossenen Gefäßsystems im Knochenmark die Folgerung ziehen, daß die ausgeschwemmten Blutzellen durch ihre Eigenbeweglichkeit durch die Kapillarwand, was bei den reiferen Leukocyten durch ihre amöboide Bewegungen der Fall ist, in den peripheren Blutstrom gelangen, hingegen die unreifen Zellen, die Myelocyten und Myeloblasten die entsprechend ihrer Unreife keine Eigenbeweglichkeit besitzen, diese Fähigkeit einer Emigration durch die Kapillarwand nicht aufweisen. So ist es eine unerläßliche Voraussetzung, daß die reiferen Zellen einen so hohen Grad eigenständiger Verformbarkeit besitzen, daß es ihnen möglich ist, sich durch die winzigen Stomata an den Grenzen der Sinusuferzellen zu zwängen. Die schönen Untersuchungen von CRADDOCK Jr. haben gegenüber gegenteiligen Auffassungen (COSTA und CIPRIANI) eindeutig dargelegt, daß auch nach ausgiebiger, andauernder Leukopherese der Zellersatz im Blute nur aus reifen, dem Knochenmark entstammenden neutrophilen Leukocyten besteht und andererseits ein

humoraler Faktor bei dieser Regulation vermißt wird.

3. Die dritte Möglichkeit der Regulation liegt im Abbau der Zellen in der Peripherie.

Über die Lebensdauer der Granulocyten ist bis heute noch nichts Sicheres bekannt; man darf jedoch anerkennen, daß die Lebensdauer der einzelnen Zellen ganz wesentlich von der ihr zufallenden Funktion abhängt. So findet im Zustand der Entzündung, also z. B. in der Auseinandersetzung der Zellen mit einer infektiösen Noxe, sicher ein beschleunigter Zelluntergang statt, während bei völlig physiologischen Zuständen eine längere Lebensdauer der Zellen anzunehmen ist.

Die in neuester Zeit vielerorts durchgeführten Studien über die Reifung und Lebensdauer der Granulocyten mit radioaktiv markierten Substanzen (KLINE, CLIFTON, PERRY, CRADDOCK, LAWRENCE) zeigten, daß die Vorstufen im Zuge der proliferativen Vorgänge normalerweise 4 bis 6 Tage im Knochenmark zurückgehalten werden, während indessen die Reifung vom unreifen Myelocyten bis zum reifen polymorph-nucleären erfolgt.

Eine genaue Festlegung der mittleren Lebensdauer der menschlichen normalen Leukocyten war trotz zahlreicher Bemühungen bisher nicht möglich. Man schätzt, daß die mittlere Lebensdauer der Granulocyten zwischen 30 Minuten und mehreren Wochen schwankt (BRAUNSTEINER). Experimentelle Forschungen der Lebensdauer der Granulocyten durch Transfusion (WHITE, VanDYKE und HUFF) oder durch tierexperimentelle Unterbrechung der Produktion (WEISKOTTEN, CRONKITE und BRECHER) sowie auch die Bestimmung der Lebensdauer in vitro (OSGOOD) ergaben völlig differente Ergebnisse. Erst durch die Einführung radioaktiver Zellmarkierung der Leukocyten (OTTENSEN, RESEGOTT) konnten längere Werte ermittelt werden, die sich eher auf Tage als auf Minuten oder Stunden belaufen.

Die extramedulläre metaplastische Hämatopoese

Völlig verschieden von der medullären Blutbildung ist die metaplastische Blutbildung, bei der sich die Zellen innerhalb der fakultativ blutbildungsfähigen Organe, vor allem der Milz und Leber, entwickeln. Ein solches Übergreifen der Blutbildung auf extramedulläre Blutbildungsstätte findet sich bei einer Anzahl pathologischer Zustände medullärer Insuffizienz. Ein klassischer Vertreter dieser Krankheitsgruppe ist die Osteomyelosklerose, bei der durch Versiegen der Hämatopoese im Knochenmark (Entdifferenzierung des hämopoetischen Retikulums M. B. SCHMIDT oder langsam progredierende Retikuloze, ROHR) die extramedullären Blutbildungsstätten einspringen und die Produktion der Blutzellen übernehmen. Diese extramedulläre Hämatopoese darf als ein Modell für die Metaplasie bei der chronischen myeloischen Leukämie angesehen werden. Es handelt sich bei der Osteomyelosklerose offensichtlich um ein Wiedererwecken der fötalen Blutbildungsfähigkeit dieser Organe. Der auf embryonaler Stufe bestehende Anteil der retikulo-histiocytären Systeme

dieser Organe besitzt offenbar die Fähigkeit unter besonders intensiven physiologischen Blutbildungsreizen seine hämopoetische Potenz auch postembryonal zu realisieren. Aus diesen, als pluripotente Häemocytoblasten zu bezeichnenden Zellen bilden sich unter solchen Bedingungen erneut differenzierte Vorstufen der Blutbildungssysteme, von denen sich entsprechende Reifungsreihen ableiten. Die mitotische Reproduktion der blutbildenden Matrix erlaubt eine Ausweitung dieser extramedullären Hämatopoese bis zu einem Grad, der es gestattet, den Ausfall des Knochenmarks zu kompensieren. Doch zeigt sich gerade bei der Osteomyelosklerose, daß den extramedullären Blutbildungsherden zwar die Möglichkeit einer Ersatzblutbildung gegeben ist, nicht dagegen die Einhaltung eines regulativen Gleichmaßes der Zellproduktion, woraus die außerordentliche Variabilität des Blutbildes bei der Osteomyelosklerose von den leukopenischen bis zu den leukämoiden Blutbildern resultiert. Als Ursache dieses Verlustes einer Regulation der Blutbildung in extramedullären Herden darf das Fehlen einer zellulären Schranke zwischen Blutbildung einerseits und Blutraum andererseits angenommen werden, denn im Gegensatz zum Knochenmark vollzieht sich die Blutbildung in den extramedullären Organen frei in den Blutgefäßen bzw. in den Maschen des Retikulums der Milz, das infolge der Gitterstruktur der Milzsinus mit den Blutgefäßen kommuniziert. Durch diese Eigentümlichkeit der extramedullären Blutbildung gelangen die Zellen in allen Reifungsstadien in das periphere Blut, soweit sie nicht durch eine interzelluläre Kohäsion, wie sie für das Erythroblastennest anzunehmen ist, an der Einschwemmung in die Blutbahn gehindert werden. Daß bei einer solchen extramedullären Blutbildung nicht immer auch alle Vorstufen im Blut erscheinen müssen - wozu es viel mehr noch gewisser Faktoren bedarf (ROHR) - zeigt das Blutbild der Polycythaemia vera, bei welcher Krankheit trotz extramedullärer Blutbildung (in der Milz) im peripheren Blut oft nur das Bild einer Linksverschiebung bis zum stabkernigen und jugendlichen Granulocyten besteht. Die Verhältnisse gestatten - zunächst einmal außerhalb des leukämischen Prozesses betrachtet - die für die klinische Hämatologie bedeutsame Feststellung, daß das Auftreten unreifer myeloischer Zellformen im peripheren Blut stets auf das Vorhandensein einer extramedullären Blutbildung hinweist (ROHR). Es ist daher notwendig, bei den Verschiebungen des granulocytären Systems im Blut von der physiologischen Linksverschiebung die pathologische Linksverschiebung zu unterscheiden. Die physiologische Linksverschiebung als Ausdruck z. B. einer akuten Infektion, kennzeichnet die Möglichkeit eines gesteigerten Übertrittes unreifer aber normalerweise blutfähiger Zellen aus dem Knochenmark. Der erhöhte Zellbedarf der Peripherie und die gesteigerte Proliferation der Zellen im Knochenmark bestimmen die physiologische Linksverschiebung, die erfahrungsgemäß außer den Segmentkernigen nur noch stabkernige u. jugendliche Granulocyten einschließt. Im Gegensatz dazu zeigt die pathologische Linksverschiebung als Ausdruck extramedullärer Blutbildung das Auftreten auch jüngerer Vorstufen im Blut.

Übertragen wir das eben am Beispiel der Osteomyelosklerose angeführte auf die chronische myeloische Leukämie, so finden wir auch hier ein Übergreifen der Blutbildung auf die extramedullären Blutbildungsstätten. Zum Unterschied von der Osteomyelosklerose liegt bei der chronischen myeloischen Leukämie der Metaplasie nicht ein Versagen der medullären Blutbildung zugrunde, sondern vielmehr der (unbekannte) leukämische Zellbildungsreiz, der in seiner Intensität auch alle fakultativen Blutbildungspotenzen weckt, und in die abundante Zellproliferation einbezieht. Da dieser hypothetische Blutbildungsreiz der Leukämie von vornherein gerichtet, also auf die Blutbildung bestimmter Blutzellarten zentriert ist, entwickeln sich in den metaplastischen Blutbildungsherden bei der chronischen myeloischen Leukämie ganz überwiegend granulocytäre Elemente, während die Erythropoese ebenso wie im Knochenmark stark in den Hintergrund tritt.

In verschiedener Weise wird die Megacaryocyten- und damit die Thrombocyten-Bildung in den leukämischen Prozeß miteinbezogen, so daß sowohl "thrombocytopenische" als auch "Megacaryocyten"-Leukämien zur Beobachtung kommen.

Es darf nach den oben entwickelten Vorstellungen von der Abhängigkeit pathologischer Linksverschiebung im Blut von einer extramedullären Hämatopoese zunächst unsere Auffassung dargelegt werden, daß das Ausmaß eines leukämischen Blutbildes ebenso wie das des leukämoiden Blutbildes bei der Osteomyelosklerose ausschließlich von der Intensität der extramedullären Blutbildung, also der Metaplasie abhängt. Wenn diese Hypothese (zu der sich auch ROHR bekennt) zutrifft, muß eine Parallelität zwischen der peripheren Leukocytenzahl bei der chronischen myeloischen Leukämie und dem Grad der extramedullären Blutbildung, also der Größe der hier in Frage kommenden Organe bestehen, wobei dieses Postulat insofern eingeschränkt werden muß, als es lediglich die aus dem Knochenmark nicht ausschwemmungsfähigen jüngeren Vorstufen der Granulocyten betrifft. Eine gegenüber der Norm erhöhte Zahl von segment- und stabkernigen Granulocyten im peripheren Blut kann durchaus auf eine gesteigerte Zellbildung im Knochenmark zurückgeführt werden.

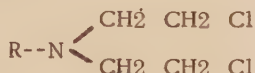
Führen wir unseren Gedankengang logisch fort, so ist hieraus weiter zu folgern, daß bei einer cytostatischen Therapie der chronischen myeloischen Leukämie mit der Beseitigung extramedullärer Blutbildung auch die pathologische Linksverschiebung verschwindet und nur das Zellbild übrig bleibt, das den physiologischen Ausschwemmungsvorgängen aus dem Knochenmark entspricht. ROHR hat diese Auffassung immer wieder nachhaltig bekräftigt, und mit eindrucksvollen Befunden belegt. So läßt sich nach ROHR z. B. im Stadium des Übergangs einer chronisch-myeloischen Leukämie in den finalen Myeloblastenschub eine ausgesprochene Differenz zwischen der Zellzusammensetzung des Blutes (Myeloblasten aus extramedullären Herden) und des Knochenmarks (chronisch-myeloisch-leukämische Blutbildung) am histologischen Schnitt nachweisen.

Der Rückgang der Zellzahl des peripheren Blutbildes bei der chronischen myeloischen Leukämie unter dem Einfluß der Therapie, z. B. Myleran ist danach als Ausdruck einer konsekutiven Entleerung bzw. Verarmung metaplastischer Blutbildungsstätten zu verstehen.

Die Entwicklung der Leukämiezellen in extramedullären Blutbildungsstätten wird - seit NAEGELI dies mit Nachdruck vertrat - auch heute noch von den meisten Autoren in Analogie zum angeführten Beispiel der Osteomyelosklerose als Ausdruck einer Metaplasie, d. h. einer Wiedererweckung schlummernder Blutbildungspotenzen dieser Mesenchymlager angesehen. Mit zunehmender Wahrscheinlichkeit einer Tumornatur der Leukosen wurden nun auch neben der Metaplasie die Möglichkeiten einer metastatischen Ausbreitung der Leukämie auf die extramedullären Organe diskutiert. Dieser Auffassung wurde früher vor allem die Tatsache entgegengehalten, daß die hämo- und lymphopoetischen Organe elektiv bevorzugt werden. Die Vorliebe für diese Organe täuscht aber nach ROHR eine Systemaffektion nur vor, wie dies die nicht seltenen Infiltrate in der Haut, in den Schleimhäuten, in Nieren, Gefäßen, Herz, Intestinaltrakt und Nerven beweisen. Die Bevorzugung der hämo- und lymphopoetischen Organe, also der zum RES im engeren Sinne gehörenden Organbezirke des Körpers läßt sich nach OGATA im Sinne eines "homohistotropen", nach AHLSTROEM und ROULET im Sinne eines "histohomologen" Metastasierungstypus deuten. Das retikuläre Gewebe des RES hat originäre, sowie als Stütz- und Nährgewebe enge funktionelle Beziehungen zur Blutzellbildung und es ist daher u. E. ohne weiteres verständlich, daß die bei der myeloischen Leukämie im Sinne einer uni- oder multizentrischen Tumorentstehung gebildeten Zellen sich in den retikulohistiocytären Gewebsbezirken des Körpers einnisten, ideale Lebens- und Vermehrungsbedingungen finden und auf diese Weise zur Generalisierung des Prozesses führen. Ob sich hierbei eine Unterscheidung durchführen läßt, in einen Typ der kolonisatorischen Ausbreitung bei der chronischen myeloischen Leukämie und in einen Typ der Metastasierung bei den akuten Leukosen, wie dies FREESEN versucht hat, mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls läßt die Eigenschaft der Leukosezellen, auch einzeln und nicht nur in größerem Zellverband existieren zu können, eine Ablehnung kolonisatorischer oder metastatischer Ausbreitung mit Hinweis auf das Fehlen destruktiven Wachstums nicht zu. Wir halten es im Hinblick auf die Veränderungen der Leukämie unter der cytostatischen Therapie für besonders wichtig, einen Unterschied zwischen einer autochthonen Zellentwicklung - sensu strictiori für das myeloische Gewebe nur im Knochenmark vorhanden - und der kolonisatorischen oder metastatischen Generalisation zu machen.

Die Myleranbehandlung

Die Einführung chemotherapeutischer Substanzen in die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie brachte zweifellos einen Fortschritt auf diesem Gebiete. Während der letzten Jahre und obgleich diese Substanzen nicht als endgültig "heilend" betrachtet werden können, haben sie die Lebensspanne der Patienten doch verlängert bzw. eine günstigere Verlaufsform ermöglicht. Die moderne Chemotherapie der chronischen Leukämien und des Morbus Hodgkin begann mit der Einführung des Nitrophenylmustards



durch WILKINSON im Jahre 1942 und wurde vor allem durch Studien von HADDOW, GILSON und ROSS erweitert.

Im Anschluß an klinische Experimente durch GALTON, wurde das Myleran (N-4-dimethane-sulphonyloxybutane



in die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie eingeführt.

Die Myleran-Dosierung

Wichtig ist es daran zu erinnern, daß die therapeutische Breite von Myleran sehr gering ist und irreversible aplastische Veränderungen des Knochenmarks durch unkontrollierte therapeutische Maßnahmen verursacht werden können. So beobachteten MOLINO und BACHI schwere Markaplasie bei unkontrollierter Therapie, die unter intensiver Therapie mit Prednisolon, Bluttransfusionen und Antibiotika überlebte wurde und eine volle Remission von einem Jahr Dauer verursachte. Arbeiten von HAMBSCH und HAMMER zeigten die bewährte Wirkung von Myleran bei der chronischen myeloischen Leukämie. Die von GALTON empfohlene Methode großer täglicher Initialdosen von 25 mg Myleran ist größtenteils nicht mehr gebräuchlich; es empfiehlt sich mit 2 bis 6 mg täglich zu beginnen und die Dosis, entsprechend dem hämatologischen und hämatologischen Befunde zu reduzieren oder zu erhöhen, um damit die Gefahr einer Thrombozytopenie, Agranulocytose und aplastischen Anämie vorzugen zu können (WILKINSON und TURNER).

Symptomatische und hämatologische Remissionen durch Myleran

Das prognostisch günstigste Zeichen ist das bessere allgemeine Wohlbefinden und der bessere Appetit des Patienten zu betrachten. Hämatologisch wirkt Myleran in optimalen therapeutischen Dosen fast ausschließlich auf die myeloide Serie der Blutzellen; es erzielt ein stufenweises Absinken der Granulocytenzahl, wobei die unreifen

Zellen rasch aus dem Blut verschwinden und die Hämoglobinwerte ansteigen. Als besonderes Zeichen während der Remission sei die Rechtsverschiebung in der Arneth'schen Zählung der Leukocyten erwähnt. Ein frühes Zeichen eines Rückfalls ist die Linksverschiebung, das Auftreten von Metamyelocyten im peripheren Blutstrom, bei gleichzeitigem Ansteigen der Leukocytenzahl und Fallen der Hämoglobinwerte.

Indikation für die Mylerantherapie

Eine symptomlos verlaufende chronisch-myeloische Leukämie ist keine Indikation für die Mylerantherapie, die erst dann eingeleitet werden sollte, wenn eine progressive Verschlechterung der allgemeinen klinischen und hämatologischen Situation einsetzt, d. h. zunehmende Schwäche, Anämie, Anorexie, Gewichtsverlust, progressives Steigen der Leukocytenzahlen und Splenomegalie.

Toxizität und Nebenwirkungen des Mylerans

Bei niedriger therapeutischer Dosierung werden nur selten toxische Effekte, wie z. B. aplastische Anämie und Thrombocytopenie beobachtet. Gelegentlich fand man bei jungen Frauen Amenorrhoe (TURESSON, WILKINSON und TURNER), die rasch durch Aethynil Oestradiol behoben werden konnte, während bei Männern Sterilität und Azoospermie beobachtet wurde. MARINHO und MARTINS führen das Auftreten von Erythema nodosum und Hyperpigmentation von Haut und Schleimhäuten bei einigen Patienten auf den Gebrauch des Mylerans zurück. DIAMOND beobachtete ein Kind mit Mißbildungen bei einer Frau, die während der Schwangerschaft mit Myleran behandelt worden war.

Kontraindikation des Mylerans

Die Thrombocytopenie, ein glücklicherweise seltenes Vorkommen bei der chronischen myeloischen Leukämie und das Auftreten einer akuten Phase der Erkrankung sind die einzigen absoluten Kontraindikationen des Mylerans. Haemorrhagische Manifestationen, wie z. B. Haut- und Schleimhautblutungen sieht man nicht selten bei chronisch-myeloischer Leukämie; sie sind anscheinend durch endotheliale Schäden verursacht und nicht durch Defekte im Gerinnungssystem oder durch Thrombocytopenie.

Myleran und die Überlebenszeit bei chronisch-myeloischer Leukämie

SHIMKIN et al. zeigten in einer statistischen Übersicht, daß die Überlebenszeit chronisch-myeloischer Patienten vom Beginn der Erkrankung bis zum Tode 3 bis 4 Jahre beträgt, wobei 20 % der Patienten 5 Jahre und länger lebten.

FEINLEIB und MacMAHON berichten über die Lebensdauer von 649 Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie. Die mittlere Lebensdauer für alle Fälle betrug 11,65 Monate nach der Diagnosestellung; 16 % lebten länger als 43 Monate, 9 % überlebten 5 Jahre; ältere Patienten hatten nur eine kurze Lebensdauer. Jüdische Frauen mit chronisch-lymphatischer Leukämie lebten bis zu 21,1 Monate im Gegensatz zu anderen Frauen von nur 6,4 Monaten. Frauen der Blutgruppe B oder AB hatten eine Überlebenszeit von 24 Monaten, gegenüber denen der Gruppe A oder 0 mit nur 10 Monaten.

Eine Zusammenfassung der Untersuchungen jener Forscher die auf diesem Gebiete als die Größte veröffentlicht wurde, sei in der Tabelle 3. wiedergegeben (aus Chemotherapie of chron.Myel. Leukemia with special Reference to Myleran. WILKINSON J. und TURNER R. L. in "Progress of Hematology" v. TOCANTINS L. M. 1959).

Table 3. EFFECT OF MYLERAN IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Investigators	No. of cases	Reiniss.	Duration of Remiss.			No. of Deaths
			Months			
			Min.	Average	Max.	
Galton & Trill	30	26	6		48	17
Hart et al.	16	16	2	15,9	29	4
Blackburn	18	14	3,5	12,7	20	13
Hyman, Gelhorn	21	17	3,0	11	48	5
Turecson	39	36	2,0	13,6	36	19
Wilkinson	53	48	2,0	17,6	56	27

Hieraus ist ersichtlich, daß die Wirksamkeit des Mylerans eine partielle oder komplette klinische und hämatologische Remission in 87,7 % von 177 Fällen mit sich brachte.

Im Hinblick auf die hohe Todeszahl (78 von 177) ist, trotz des hohen Wertes des Mylerans, zwar ein Vorwärtsschreiten der Erkrankung zeitweise aufzuhalten, eine Dauerheilung aber sicher nicht erzielbar.

GALTON und TILL glauben, daß sich bei Patienten, die größere Initialdosen von Myleran erhalten haben, eine raschere Resistenz gegen diese Droge entwickelt, als bei denen, welche kleinere Mengen bekamen.

Die Wirkung des Mylerans ist eine spezifisch-nukleotoxische. Das Mittel interferiert mit dem chromosomalen Apparat während der Mitose und man kann ungleiche Lagerung von Chromosomenpaaren, asymmetrische Mitose-Spindeln, Fragmente individueller Chromosomen und Fehler der Trennung von Gliedern eines Chromosomen-Paares beobachten (WILKINSON und TURNER).

Da dieses Bild dem eines nach Strahlentherapie gesehenen sehr ähnlich erscheint, bezeichnet man das Myleran als ein "radiomimetisch" wirkendes Cytostatikum.

Im Hinblick auf die obige Diskussion sollte Myleran nicht nur als ein effektives therapeutisches Agens betrachtet werden, sondern auch als experimentelle Möglichkeit eines Studiums menschlicher chronisch-myeloischer Leukämie während der Therapie.

DAS MATERIAL UND SEINE AUSWERTUNG

Es ist in der vorliegenden Arbeit nicht beabsichtigt, alle in den letzten Jahren an der II. Medizinischen Klinik der Universität München mit Myleran behandelten Patienten kasuistisch und statistisch auszuwerten. Es wurden aus dem Material 20 Fälle ausgewählt und zwar im Hinblick auf die eingangs aufgezeichneten Probleme. Die einzelnen Fälle werden zwecks besserer Übersichtlichkeit graphisch dargestellt. Bei der Besprechung der Einzelfragen wird auf die laufend nummerierten Fälle verwiesen.

1. Zur Demonstration des Einflusses extramedullärer Herde auf die Zusammensetzung des peripheren leukämischen Blutbildes ist die Wirkung einer lokalisierten Milzbestrahlung von jeher am besten geeignet. Kurve 1 zeigt die Veränderungen der Leukocytenzahl bei einer Patientin mit chronisch-myeloischer Leukämie unter dem Einfluß einer isolierten Milzbestrahlung in 12 Sitzungen. Die Leukozytenzahl fiel von 230,000/ccmm auf Werte zwischen 3000 und 10,000 ab. Das Differentialblutbild der Patientin wurde zwar insgesamt etwas reifer, behielt jedoch auch im Remissionsstadium die typische pathologische Linksverschiebung bis zum Myeloblasten bei. Wir möchten diesen Effekt folgendermaßen erklären: Der Rückgang der peripheren Leukocytenzahl nach der Milzbestrahlung kennzeichnet die führende Rolle der Milz beim Zustandekommen hoher leukämischer Leukocytenzahlen. Die typische Unreife des Leukocytenbildes auch in der Remissionsphase dürfte auf die Ausschwemmung unreifer Vorstufen aus der Leber zu beziehen sein. Die als unmittelbare Bestrahlungsfolge aufgetretene Leukopenie um 3000 Zellen/ccmm ist dagegen u. G. mit der Zerstörung der Metaplasie in der Milz sowie der die Milz passierenden Blutzellen allein nicht zu erklären. Hier muß über den Zellzerfall hinaus noch eine vermutlich humorale Milzwirkung auf alle übrigen Blutbildungsstätten

angenommen werden. Das Knochenmark das von der Bestrahlung nicht direkt betroffen wurde, kann nach diesem Verlaufsbild jedenfalls nicht am Ausmaß der Leukocytenzahl und der qualitativen Zusammensetzung des Blutbildes beteiligt sein. Sieht man in der Leukopenie nach der Bestrahlung aber eine sekundäre Wirkung der Milz im Sinne eines splenogenen humoralen Hemmungseffektes auf das Knochenmark, dann zeigt sich darin bereits eine Möglichkeit regulativer Beeinflussung auch der leukämischen Myelopoese. In dieser Hinsicht bemerkenswert ist der langsame Anstieg der vorwiegend medullären Erythropoese unter der Transfusionsbehandlung, also eine eher gegenläufige Bewegung der Erythrocyten im Vergleich zu den Leukocyten.

2. Hochgradige bis totale klinische und hämatologische Remissionen unter Myleran-Behandlung. Das typische Bild der Myleran-Wirkung auf eine chron. myeloische Leukämie im frühen Erkrankungsstadium zeigt die Kurve 2. Es handelte sich um einen 54-jährigen Mann, bei dem erst wenige Monate vor der Klinikaufnahme die ersten Zeichen der Erkrankung spürbar geworden waren. In Unkenntnis der optimalen Dosierung wurde damals - es handelt sich um einen Fall aus dem Jahre 1954 - die Anfangsdosis von 10 mg pro die etwas zu lange verabfolgt. Es konnte an diesem Fall mit besonderer Eindeutigkeit die Parallelität von Normalisierung der Leucocytenzahl und des Differentialblutbildes einerseits und Rückbildung des Milztumors andererseits beobachtet werden. Dagegen zeigte eine zum Zeitpunkt der vollen Remission des Blutbildes durchgeführte Sternalpunktion das Voilbild der leukämischen Wucherung im Knochenmark mit vollständigem Schwund der Fettzellen sowie ohne deutliche Veränderungen im Reifungsbild der Granulopoese. Die Leber des Pat. war zum Zeitpunkt der Behandlung nicht wesentlich vergrößert, sie spielte also für die Zusammensetzung des Blutbildes offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Während dieser Pat. nicht weiter beobachtet werden konnte, war es möglich im Falle R. St. den gesamten Verlauf einer chron. myeloischen Leukämie unter Myleran-Behandlung zu beobachten. Der Pat. wurde am 29. 12. 1955 mit einer Leucocytenzahl von 640 000 erstmals in unserer Klinik stat. aufgenommen. Im Laufe der bis zum 1. 3. 1956 stat. durchgeführten Myleran-Behandlung kam es zu einer vollen hämatologischen Remission des Blutbildes mit gleichzeitigem Rückgang des Milztumors bis auf einen Resttumor, der unseres Erachtens auf die Fibrose des im Beginn der Behandlung exorbitant vergrößerten Organes bezogen werden muß (siehe Abbildung). Der Pat. konnte, wenn auch nur sehr lückenhaft, im Laufe der folgenden Jahre amb. weiter beobachtet werden. Es war aufgrund der einzelnen bei den Kontrollen angefertigten Blutbildern durchwegs unmöglich auch nur die Verdachtsdiagnose einer chron. myeloischen Leukämie zu stellen. Das Blutbild war mit durchschnittlich 6000 Leucocyten auch im Differentialblutbild völlig normal bis auf eine konstante Vermehrung der basophilen Leucocyten. 4 Jahre hindurch konnte durch eine Erhaltungs-therapie mit sehr kleinen Mylerandosen (durchschnittlich 2×2 mg pro Woche) die

Erkrankung in Remission gehalten werden. Im Spätsommer 1960 kam der Pat. erneut in unsere Klinik zur Aufnahme. Es zeigte sich nun das Bild eines praefinalen Myeloblastenschubes mit ausgesprochener Thrombocytopenie, der der Pat. schließlich trotz versuchter Purinetol-Behandlung erlag. Auch in den weiteren kurvenmäßig wiedergegebenen Fällen, bei denen es gelang, durch die Myleran-Behandlung eine totale klinische und hämatologische Remission herbeizuführen, war es im späteren Verlauf unmöglich aus dem Blutbild die Diagnose einer myeloischen Leukämie zu stellen. Praktisch in allen Fällen blieben jedoch die basophilen Leucocyten auch im Stadium der Remission ständig erhöht (Fall 4, 5, 7, 8, 10, 11) in einigen Fällen, z. B. Fall 4, zeigen auch die Eosinophilen ein vermindertes Ansprechen auf die Behandlung, so daß grundsätzlich festgestellt werden kann, daß von den verschiedenen Granulocytenarten die basophil- u. eosinophil-granulierten Leucocyten anders ansprechen als die neutrophilen Granulocyten und auch im Stadium der Remission relativ oder auch absolut vermehrt bleiben.

Bei Fall 10, einer 37-jährigen Pat., die im Dezember 1960 zur Aufnahme kam, war diese von uns anhand zahlreicher Fälle festgestellte Persistenz der Basophilen besonders ausgeprägt. Die Pat. kam nach einer außerhalb durchgeführten Myleran-Behandlung mit einem peripheren Blutbild von 6000 Leucocyten zur Aufnahme. Das Blutbild zeigte neben 2 % Stabkernigen, 22 % Segmentkernigen, 5 % Monocyten und 8 % Lymphocyten, 63 % basophil granulierten Leucocyten. Es ist anzunehmen, daß es sich bei dieser außerordentlich hohen Relativzahl einfach um die Persistenz der absoluten basophilen Zahl handelte, während die übrigen Granulocyten unter dem Einfluß der Therapie in den Bereich einer absoluten Granulocytopenie absanken. Daß es sich hierbei nicht um eine der in letzter Zeit viel diskutierten basophilen Leukämien handelte (HITTMAYER) zeigte der weitere Verlauf dieses Falles. Unter einer rein symptomatischen Behandlung kam es nämlich schon nach wenigen Tagen zu einem steilen Wiederanstieg der Leucocyten mit Wiederauftreten des typischen leukämischen Blutbildes. Die nun eingeleitete Myleran-Behandlung, die wegen der bedrohlichen Thrombocytopenie später mit einer Dexamethason-Behandlung kombiniert werden mußte, führte erneut zu einer anhaltenden klinischen und hämatologischen Remission, bei der nun die basophilen Zahlen langsam auf die üblichen durch gering erhöhten Werte (um 4 - 6 %) zurückgingen. Die Kurven der Fälle 6, 7, 8, 13 und 16 zeigen deutlich den sehr häufig im Beginn einer Myleran-Behandlung zu beobachtenden Anstieg der Leucocytenzahlen, der bei Fortsetzung der Therapie von einem prompten Abfall gefolgt ist. Aus den kurvenmäßig dargestellten Fällen, bei denen die Myleran-Behandlung zu einer weitgehenden respektive kompletten Remission geführt hat (Fälle 2 bis 12), ragt der Fall der Pat. Th. F. (Nr. 9) besonders heraus. Die 68-jährige Pat. kam Mitte August 1960 erstmals an unsere Klinik zur stat. Aufnahme. Im Januar des gleichen Jahres war bei der Pat. in einem auswärtigen Krankenhaus eine chron. myeloische Leukämie mit peripheren Leucocytenwerten von über 500 000 festgestellt und eine Myleran-Behandlung durchgeführt worden. Vermutlich durch Überdosierung des Mit

tels war es im Verlaufe dieser Therapie zu einer schweren Pancytopenie gekommen. In diesem Zustand kam die Pat. mit 43 % Hämoglobin, 2,61 Millionen Erythrocyten, 1300 Leucocyten und 2600 Thrombocyten an der II. Medizinischen Klinik zur Aufnahme.

Während neben Fall 2 auch in einigen anderen Fällen in der Remission durchgeführten Sternalpunktionen ein unverändert leukämisch-hyperplastisches Mark nachzuweisen war, zeigte das Knochenmark dieser Pat. eine ausgesprochene Hypoplasie, vor allem der Granulopoese, ebenso der Thrombocytopoese sowie eine Reifungshemmung der relativ noch am besten erhaltenen Erythropoese bei gleichzeitiger relativer Zunahme der Reticulumzellen und der Lymphocyten. Ein Anhaltspunkt für das Bestehen einer chron. myeloischen Leukämie war hier somit weder im peripheren Blutbild noch im Knochenmarkspunktat gegeben. Auch die Milz war bei dieser Pat. nicht zu tasten. Es lag somit bereits im Sommer 1960 bei der Pat. das Bild einer allgemeinen Aplasie der Myelopoese vor. Das Blutbild ließ sich zwar im Verlauf der intensiven Behandlung mit Bluttransfusionen und hämopoetisch wirkenden Mitteln langsam etwas bessern, doch besteht die allgemeine Pancytopenie nunmehr ein 3/4 Jahr praktisch unverändert fort. Obwohl über das weitere Schicksal der Pat. naturgemäß nichts sicheres auszusagen ist, kann doch mit einiger Wahrscheinlichkeit aus dem bisherigen Verlauf gefolgert werden, daß es sich hier um den (vorübergehenden?) Übergang einer chron. myeloischen Leukämie in eine schwere Markhypoplasie handelt, die durch Überdosierung von Myleran zustande kam, aber nicht jenes Ausmaß erreichte, das bei Überdosierung eines Cytostaticums sonst üblicherweise unter dem Bild einer unbeherrschbaren hämorrhagischen Diathese und septischen Temperaturen zum Exitus letalis führt.

Einen solchen, in unbeeinflussbarer Panmyelophthase, tödlich endenden Fall, zeigt die Kurve 12. Der mit Fall 9 demonstrierte Verlauf stellt somit die äußerste Grenze der mit dem Leben noch zu vereinbarenden cytostatischen Wirkung dar und es stellt sich anhand des klinischeinwandfreien bisherigen Verlaufes mit vollem Wohlbefinden der Pat. die Frage, ob es sich hier um das therapeutisch anzustrebende Optimum einer cytostatischen Beeinflussung leukämischer bzw. anderer hämoplastöser Prozesse handelt. Wir werden im folgenden noch auf diese Frage zurückkommen. Die Betrachtung der verschiedenen Verlaufskurven läßt im großen und ganzen 2 Typen der chron. myeloischen Leukämie im Hinblick auf ihre therapeutische Ansprechbarkeit erkennen.

Die eine Gruppe, repräsentiert durch die Fälle 4, 5, 6 und 9, zeigt nach Eintritt des vollen Therapieeffektes eine anhaltende Remission, die zum Teil wie in den Fällen 5, 6 und 9 auch ohne Fortsetzung der cytostatischen Behandlung fortbesteht. In anderen Fällen dieser Gruppe erfordert die Erhaltung der Remission lediglich geringe Dosen des Cytostaticums, kurz die Rezidivtendenz der Fälle dieser 1. Gruppe ist als sehr gering anzusprechen. Demgegenüber ist die 2. Gruppe (die

Fälle 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19) ausgezeichnet durch ein zwar mehr oder weniger promptes Ansprechen auf die Therapie, jedoch verbunden mit einer außerordentlich starken Tendenz zu Rückfällen, so daß in dieser Gruppe ohne eine Dauerbehandlung mit Myleran nicht auszukommen ist. Diese letztgenannte Gruppe läßt sich wiederum in 2 Untergruppen mit charakteristischen Eigentümlichkeiten des hämatologischen Bildes und des therapeutischen Verlaufes unterteilen. Die eine Form in unserer Charakteristik repräsentiert durch die Fälle 11, 12 und 14 ist gekennzeichnet durch eine überdurchschnittliche Unreife des peripheren Blutbildes mit relativ hohen Prozentzahlen von Myeloblasten und Promyelocyten, jedoch ohne dem im finalen Myeloblastenschub auftretenden Hiatus leucæmicus Naegelis. Diese unreif-zelligen Formen der chron. myeloischen Leukämie sprechen zwar ebenfalls auf die Myleran-Behandlung an, bleiben auch wie Fall 12 zeigt unter diesem Mittel in gleichmäßigerer Remission als unter dem nur sehr kurz und inkonstant wirkenden Mitosegift des Acethylmethylcolchicins (Fälle 12 und 13), aber zu einer echten hämatologischen Remission kommt es in diesen Fällen fast nie. So ist, z. B. der in Kurve 11 wiedergegebene Fall der Pat., N. G., für diese Gruppe insofern besonders typisch, als es zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit - also schon 2 Monate nach dem Eintritt des therapeutischen Effektes - ein akuter Myeloblastenschub auftrat, dem die Pat. nach dem gegenwärtigen Eindruck in Kürze zu erliegen scheint. Auch der bereits erwähnte Fall 12, bei dem der Übergang von einer unbefriedigenden Colcemid-Behandlung auf Myleran zu einer tödlich endenden Panmyelophthase führte, gehört in diese Gruppe der Progredienten unreif-zelligen Formen der "chron. myeloischen Leukämie". Die Bezeichnung "chron." erscheint uns vom klinischen Standpunkt trotz des bunten Blutbildes nicht gerechtfertigt. Die Tendenz dieser Fälle zum Umschlagen in eine akute Myeloblastenleucose kennzeichnet diese Form als eine echte "praesarcomatöse" Initialphase eines überaus maligne verlaufenden Prozesses. Die beiden Fälle 13 und 14, welche im Hinblick auf die angewandte Therapie nur bedingt in diese Serie Myleran behandelter Erkrankungsfälle einzureihen sind, stellen wiederum aus dieser zuletzt behandelnden Gruppe eine bisher noch wenig beobachtete Sonderform dar.

Bei Fall 13 kamen im Verlauf der Erkrankung praktisch alle bis dahin bekannten therapeutischen Möglichkeiten zur Anwendung: Arsen, Röntgenbestrahlung, Colcemid und intercurrent, sowie in der Endphase der Erkrankung, Myleran und Purinetol. Der Verlauf dieses Falles war ebenso wechselvoll und therapeutisch schwierig zu beherrschen, wie der des Falles 14 bei dem die therapeutische Wirkung eines neuen Chinon-Derivates erprobt wurde. In beiden Fällen kam eine hohe Rückfalltendenz zum Ausdruck, eine echte klinische und hämatologische Remission von längerer Dauer konnte bei beiden nicht erzielt werden. Nach mehrjährigem Verlauf im Fall 13 und knapp einjährigem Verlauf im Fall 14 kam es bei beiden Pat. zu einem terminalen Schub der Leucose mit progressiv unreifer werdendem Blutbild. Diese Endphase war jedoch in beiden Fällen nicht nur durch das Auftreten von Myeloblasten und Promyelocyten im peripheren Blut gekennzeichnet, es kam

vielmehr darüber hinaus zu einer massiven terminalen Ausschwemmung von Erythroblasten in das periphere Blut.

Während bei Fall 13 bis in die letzte Phase der Erkrankung hinein eine therapeutisch induzierte Hypoplasie des Sternalmarkes festzustellen war, der Charakter der Erythroblastämie also problematisch bleibt, bestätigte im Fall 14 die durchgeführte Sektion (Path. Institut der Universität München, Direktor Professor Dr. B. Müller), die im finalen Stadium klinisch gestellte Diagnose einer Erythroleukämie. Während die Beziehung dieser speziellen Leucoseform zur akuten eiförmigen Stammzellen - bzw. Paraleucoblasten-Leucose hinreichend bekannt ist (HARWERT), gehört nach der uns zugänglichen Literatur der Übergang einer chron. myeloischen Leukämie in eine akut verlaufende Erythroleucose zu den ausgesprochenen Seltenheiten. Es ist unseres Erachtens durchaus zu diskutieren, ob es sich hier nicht um einen zusätzlichen Einfluß der cytostatischen Behandlung im Sinne einer völligen Zellverwilderung handelt mit Einbeziehung selbst so leucosefremder Zellstränge wie der Erythropoese in das leukämische Geschehen. Unter den mit Myleran behandelnden Fällen konnten derartige terminale erythroblastische Begleitreaktionen bisher nur in dem Fall 13 beobachtet werden. Hier allerdings mit dem einschränkenden Hinweis versehen, daß es sich bei diesem Pat. praefinal um eine ausgesprochen aleukämische Verlaufsform der Leucose mit Hypoplasie des Knochenmarks im Sternum handelte.

Die 2. Untergruppe, jener nur schwer und vorübergehend in Remission zu bringenden Fälle chron. myeloischer Leukämien wird in unserer Auswahl repräsentiert von den Fällen 15 bis 19. Es handelt sich hierbei um Fälle die zwar ein promptes Ansprechen der Zellzahlen auf die Myleran-Behandlung mit Absinken der Werte auf 10 bis 50 000 pro cmm zeigen, bei welchen aber keine volle Remission der peripheren Blutbildes eintritt. Es ist bei dieser Gruppe allerdings festzustellen, daß in einigen Fällen wegen des bei noch leukämischen Blutbildes bereits erreichten guten Allgemeinbefindens eine volle Remission mit entsprechend hohen Mylerandosen nicht mehr erzwungen wurde. Dennoch unterscheiden sich diese Fälle unserer Ansicht nach von der 1. Gruppe mit guter und anhaltender Remissionstendenz, da auch unter der konsequent fortgeführten Erhaltungstherapie eine volle Remission des Blutbildes nicht oder zumindest nur für ganz kurze Zeit zu erzielen ist. Es wäre nun unserer Ansicht nach falsch, diese letztgenannten Fälle ohne weiteres in die Gruppe der klinisch ungünstigeren Verlaufsformen einzureihen. Gegen diese Auffassung läßt sich vor allem der Fall 18 anführen, eine 30-jährige Pat. bei der im Mai 1957 erstmalig eine typische chron. myeloische Leukämie festgestellt wurde. Eine Behandlung konnte damals zunächst nicht eingeleitet werden, da die Pat. gravide war. Nachdem es gelungen war, die im Verlauf des Partus im Dezember 1957 aufgetretenen massiven Blutungen durch eine Röntgenkastration sowie lokal blutstillenden Maßnahmen zu beherrschen, konnte noch im Dezember 1957 mit einer Myleran-Behandlung begonnen werden. Die Pat. erholte sich trotz

Bestehenbleibens des leukämischen Blutbildes und trotz Leucocytenzahlen zwischen 45 000 und 5 000 ganz ausgezeichnet, konnte den Säugling voll versorgen und war vom Januar 1958 bis zum Februar 1961 klinisch voll in Remission obwohl in der ganzen Beobachtungszeit niemals von einer hämatologischen Remission gesprochen werden konnte. Besonders erstaunlich war in diesem Fall, daß die Pat. lungengesund blieb, während der Mann der Pat. und das nunmehr 1 1/2jährige Kind mit offener Lungentuberkulose in Sanatoriumsbehandlung eingewiesen werden mußten.

Erst im Herbst des Jahres 1960 zeichnete sich durch isolierte Zunahme der Myeloblasten die Tendenz zum Übergang in ein akutes terminales Stadium an. Zunächst war dieser Trend noch einmal aufzufangen bis es im Verlauf des März 1961 endgültig zur terminalen Phase der akuten Myeloblastenleukämie mit dem Exitus der Pat. kam. Nach diesem Verlauf läßt sich also keineswegs sagen, daß das Fehlen einer hämatologischen Remission unter Myleran, a priori eine ungünstige Verlaufsform kennzeichnet. Als gleichermaßen eindrucksvoll in dieser Beziehung kann auch der Fall 17 gewertet werden, bei dem trotz Fehlens einer vollen hämatologischen Remission durch die Behandlung mit Myleran eine Überlebenszeit von 4 3/4 Jahren erzielt werden konnte. Es handelte sich bei Fall 18 um eine 30-jährige Pat., im Fall 17 um eine 59-jährige Pat.. So zeigt die Kurve 16 einen ähnlichen Verlauf bei einem 14-jährigen Jungen, der ebenfalls trotz fehlender hämatologischer Remission und stark schwankender - jetzt auch ansteigender - Leucocytenzahlen, sich ausgesprochen wohl fühlt und keine Neigung zu Anämie zeigt. Die Frage der Anämie scheint uns überhaupt für die Beurteilung der beiden Gruppen mit und ohne hämatologische Remission von entscheidender Bedeutung. Obgleich sich dies aus den hier wiedergegebenen Kurven nicht ohne weiteres ableiten läßt, haben wir den Eindruck, daß die volle klinische und hämatologische Remission durch Myleran nicht selten bezahlt werden muß mit einer gleichzeitigen, wenn auch milden Depression der Erythropoese, während die Erhaltung eines ausreichenden roten Blutbildes bei den Fällen ohne totale hämatologische Remission mit geringeren Mitteln möglich erscheint. Zur Frage der günstigsten Verlaufsform einer Therapie mit Myleran läßt sich aus den hier ausgewählten Fällen vielleicht mit aller gebotenen Zurückhaltung bemerken, daß starke und plötzliche Schwankungen der Leucocytenzahlen und der Blutbildverhältnisse eine höhere Tendenz zum Umschlagen in die akute Myeloblastenphase zeigen, als jene Fälle, bei denen es gelingt, eine konstante therapeutische Beeinflussung des Leidens zu erzielen, gleichgültig ob es sich bei diesem Therapieeffekt um eine komplette hämatologische Remission oder nur um partielle Veränderungen des leukämischen Blutbildes handelt. Eine Therapie mit maximalen eben noch tolerierbaren Dosen von Myleran bringt zwar die Möglichkeit einer so hochgradigen Veränderung des Blut- und Markbildes, daß die Stellung der Diagnose einer Leukämie in diesem Stadium zur Unmöglichkeit wird, andererseits ist diese Therapieform naturgemäß mit der erheblichen Gefahr des irreversiblen Ausfalles eines lebensnotwendigen Zellsystems und allen seinen Folgen verbunden. Die Häufigkeit völliger hämato-

logischer Remissionen unter der Myleran-Behandlung bei chron. myeloischen Leukämien und die in solchen Fällen auch autoptisch feststellbare Ausschaltung extramedullärer Blutbildungsherde (sofern nicht terminale Myeloblastenschübe das Bild verfälschen) zeigen eindeutig die entscheidende Bedeutung extramedullärer metaplastischer Blutbildung für die quantitative und qualitative Ausprägung des leukämischen Blutbildes. Die unter der Therapie mit Myleran zu beobachtende Discrepanz in der zellbildenden Funktion von Milz und Leber einerseits und Knochenmark andererseits läßt darauf schließen, daß die unnatürliche extramedulläre Hämatopoese der Wirkung des Cytostaticums weit stärker ausgesetzt ist, als das Knochenmark, das offensichtlich über Schutzmechanismen verfügt und erst bei relativ hohen Mylerandosen im Sinne einer hyporespektiven Aplasie betroffen wird.

Es ist demnach unserer Ansicht nach grundsätzlich nicht gerechtfertigt, den Grad der erreichten Remission des Blutbildes als Wertmaßstab der durchgeführten Therapie zu benutzen. Selbstverständlich muß die Beseitigung der leukämischen Wucherung über möglichst lange Zeit das Ziel einer cytostatischen Therapie bleiben, doch ist eine für den Einzelfall optimale Verwirklichung dieses Zieles unseres Erachtens durchaus nicht an das völlige Verschwinden unreifer Zellformen aus dem peripheren Blut gebunden, da die Zusammensetzung des Blutbildes nichts über die Verhältnisse im Knochenmark aussagt. Diese Warnung vor der unbedenklichen Gleichsetzung des peripheren Blutbildes mit den Verhältnissen im Bereich der Blutbildungsstätten des Organismus gilt nicht nur für die Behandlung der myeloischen Leukämien, sondern im besonderen Maße auch für ihre Differentialdiagnose. Handelt es sich im Falle eines leukämischen Blutbildes nicht um abnorm hohe Leucocytenwerte und finden sich neben den verschiedenen Reifungsstufen der Granulocyten auch mehr oder minder zahlreiche Erythroblasten, so ist die Abgrenzung einer chron. myeloischen Leukämie von einer Osteomyelosklerose niemals aus dem Blutbild allein möglich, sondern nur unter Hinzuziehung des Knochenmarkbefundes. Die Befolgung dieses Grundsatzes würde die Klinik von jenen keineswegs seltenen Fällen bewahren, bei denen unter der Fehldiagnose einer chron. myeloischen Leukämie die extramedulläre Ersatzhämatopoese durch eine hier völlig kontraindizierte Myleran-Behandlung in irreversibler Weise geschädigt wurde.

Die Analyse einer Anzahl von Fällen chronischer myeloischer Leukämie, die mit dem Cytostaticum Myleran behandelt wurden, läßt die in der Einleitung angeschnittenen Probleme in folgender Weise beantworten:

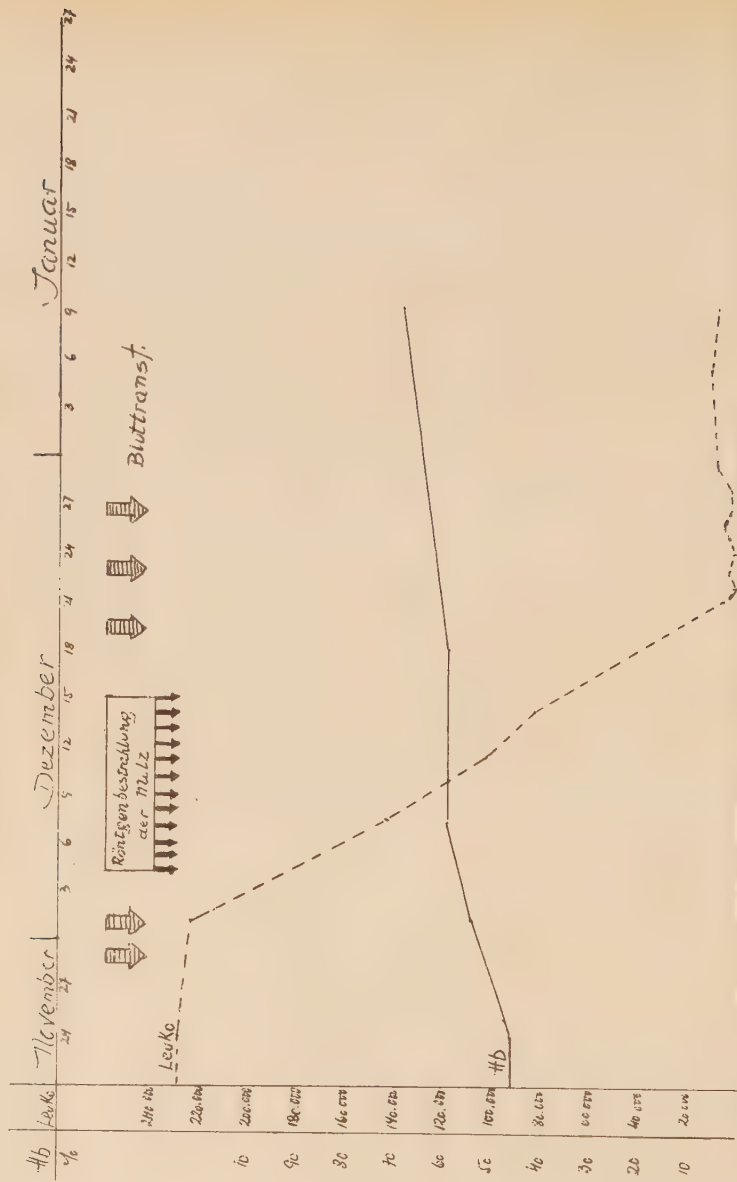
1. Problem: Es gelingt in einem relativ hohen Prozentsatz der mit Myleran behandelten Fälle, die Patienten in eine volle klinische und hämatologische Remission überzuführen. Allerdings bezieht sich die hämatologische Normalisierung des Krankheitsbildes ausschließlich auf das periphere Blutbild, während das Knochenmark auch in der Remission die typischen Veränderungen der leukämischen Zellwucherung erkennen läßt. Diese Befunde beweisen, daß an der Entstehung eines leukämischen Blutbildes praktisch ausschließlich die extramedullären metaplastischen Blutbildungsstätten beteiligt sind, während das Knochenmark auch im Zustand leukämischer Veränderungen ein zumindest qualitativ normales Blutbild aufrecht erhält. Die einzige, fast konstante Abweichung des Blutbildes in der Remission vom normalen Blutbild ist eine Persistenz der bei der chronischen myeloischen Leukämie üblicherweise erhöhten Basophilen-Werte. In einzelnen Fällen finden sich anstelle der Basophilen die eosinophilen Granulocyten vermehrt. Es handelt sich bei der hämatologischen Remission unter Myleran also in den meisten Fällen nicht um ein Verschwinden der typischen Krankheitserscheinungen, sondern nur um ein bevorzugtes Ansprechen extramedullärer Blutbildung auf das cytostaticum Myleran. Wir sehen die Ursache der höheren Empfindlichkeit metaplastischer Blutbildung in der vermutlich kolonisatorischen oder metastatischen Natur dieser extramedullären Hämatopoese, der gegenüber die obligate Hämatopoese im Knochenmark bessere Schutzmechanismen gegen Cytostatica besitzt. Die Frage einer wirklich totalen hämatologischen Remission scheitert in praxi an der zu starken depressorischen Wirkung der erforderlichen hohen Myleran-Dosen. Ein Grenzfall mit "voller klinischer und hämatologischer Remission", bei dem die tödliche Aplasie der Hämatopoese knapp vermieden werden konnte, wird demonstriert.

2. Problem: Die Konstanz eines mit Ausnahme der beschriebenen Basophilie "normalen" Blutbildes über viele Monate und sogar Jahre bei nur wenig veränderten leukämischem Mark spricht unseres Erachtens dafür, daß auch die leukämische Blutbildung im Knochenmark wenigstens zu einem wesentlichen Teil den physiologischen Steuerungs- und Ausschwemmungsmechanismen unterworfen ist. Hierfür spricht auch das Auftreten einer "physiologischen Linksverschiebung" mit Vermehrung der Stabkernigen im peripheren Blut bei sekundären infektiösen bzw. entzündlichen Prozessen im Stadium der Remission. Da die weitgehend charakteristischen Anomalien der Fermentausrüstung leukämischer Zellen auch im Stadium der Remission unverändert bleiben (starke Verminderung der alkalischen Leukocytenphosphatase), kann aus dem normalen Verhalten des Blutbildes während der Remission nicht auf die Existenz einer "gesunden" Resthämatopoese neben der leukämischen

Zellwucherung geschlossen werden. Es handelt sich vielmehr nach wie vor um "Leukämiezellen", die das periphere Blutbild auch in der Remission bestimmen, nur gelten für diese cytologisch betrachtet krankhaften Zellen die gleichen Ausschwemmungsgesetze wie für die normale Hämatopoese, solange die leukämische Wucherung auf das Knochenmark beschränkt bleibt. Hiermit ist auch das dritte Problem beantwortet.

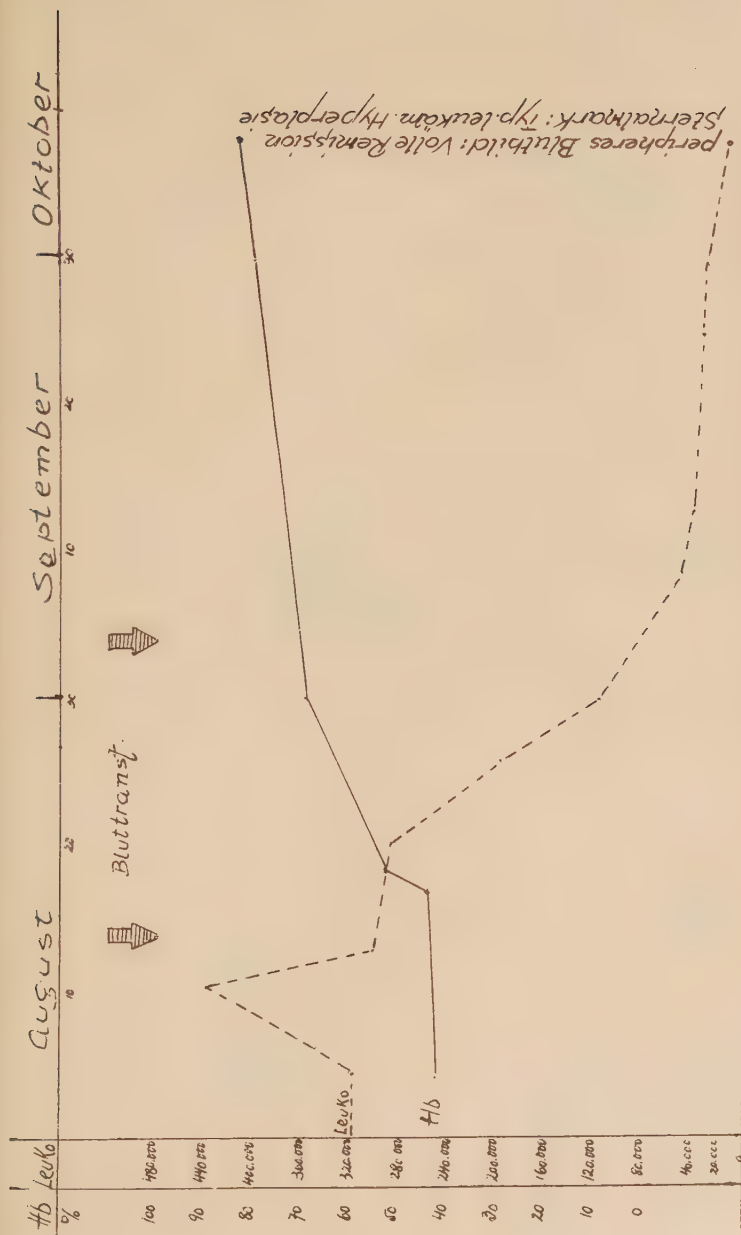
Das 4. Problem, das der optimalen Therapieform ist aus der vorliegenden Kasuistik dagegen nur sehr schwer zu beantworten. Grundsätzlich werden zwei Hauptgruppen von Verlaufsformen unter Myleranbehandlung unterschieden. Die erste Gruppe umfaßt jene Fälle, bei welchen durch durchschnittliche Dosen von Myleran eine volle klinische und Blutbild-Remission zu erzielen ist. Bei diesen Fällen kann die Remission mit Unmöglichkeit das Krankheitsbild anhand des Blutbildes zu diagnostizieren, über lange Zeit anhalten. Die Gefahr dieser Verlaufsform liegt in der Möglichkeit einer überschießenden cytostatischen Wirkung mit Übergang in eine tödliche Pancytopenie. Die zweite Gruppe umfaßt die Fälle mit ungenügendem Ansprechen des peripheren Blutbildes auf die Behandlung, also jene Fälle, bei denen auch später jederzeit die Diagnose aus dem Blutbild gestellt werden kann. Ein Teil dieser Fälle besitzt offenbar a priori eine hohe Tendenz zum Umschlagen in den akuten präfinalen Myeloblastenschub. Diese Fälle, zumeist ausgezeichnet durch eine relativ hohe Zahl von Myeloblasten können sicher mit gleichem oder sogar günstigerem Therapieeffekt von Anfang an mit dem Antimetaboliten Purinethol behandelt werden. Der zweite Teil dieser Gruppe ist charakterisiert durch ein sehr gutes klinisches Ergebnis der Behandlung bei nach wie vor bestehendem leukämischen Blutbild. Auch diese Fälle zeigen klinische Remissionen von vergleichsweise ebenso langer Dauer wie die Fälle der ersten Gruppe, obwohl hier die Veränderungen des Blutes eine intensivere Überwachung und ein stärkeres Variieren der Erhaltungsdosis von Myleran erfordern.

Da die Normalisierung des Blutbildes - wie oben dargelegt - nur eine optimale Beeinflussung der extramedullären Herde, nicht aber eine wirkliche Beseitigung der leukämischen Veränderungen bedeutet, halten wir es für nicht gerechtfertigt, in der "hämatologischen Remission" ein unbedingt anzustrebendes Ziel cytostatischer Behandlung zu sehen. Solange es nicht möglich ist, ohne Gefährdung des Lebens auf cytostatischem Wege die leukämischen Veränderungen restlos zu beseitigen, kommt es unseres Erachtens bei der Behandlung dieser Krankheitsprozesse ausschließlich auf das Ausmaß der klinischen Erholung der Patienten und auf die Hinausschiebung bzw. Vermeidung einer Rückfalltendenz an, ungeachtet der bei Erreichung dieses Zieles anzutreffenden Veränderungen des peripheren Blutbildes. Für die Differentialdiagnose der chronischen myeloischen Leukämie darf aus den Beobachtungen gefolgert werden, daß die allein auf extramedullärer Blutbildung beruhenden Veränderungen eines leukämischen Blutbildes zur Diagnose nicht ausreichen, sondern unbedingt durch den Knochenmarksbefund ergänzt werden müssen.



Pat: Göttl, Elisabeth

ABBILDUNG 1



Myletan 10 mg tgl.

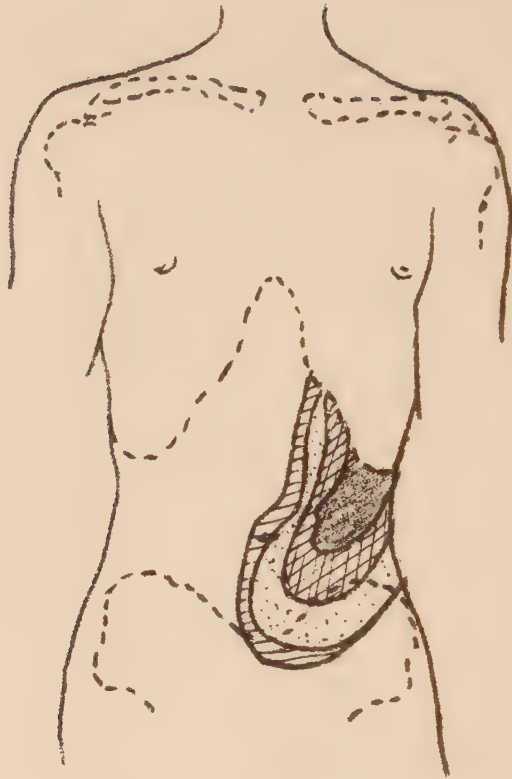
2 mg tgl.



Milz



Pat. Belopast



29. XII. 55.



16. I. 56.



10. I. 56.



1. III. 56.

ABBILDUNG 3

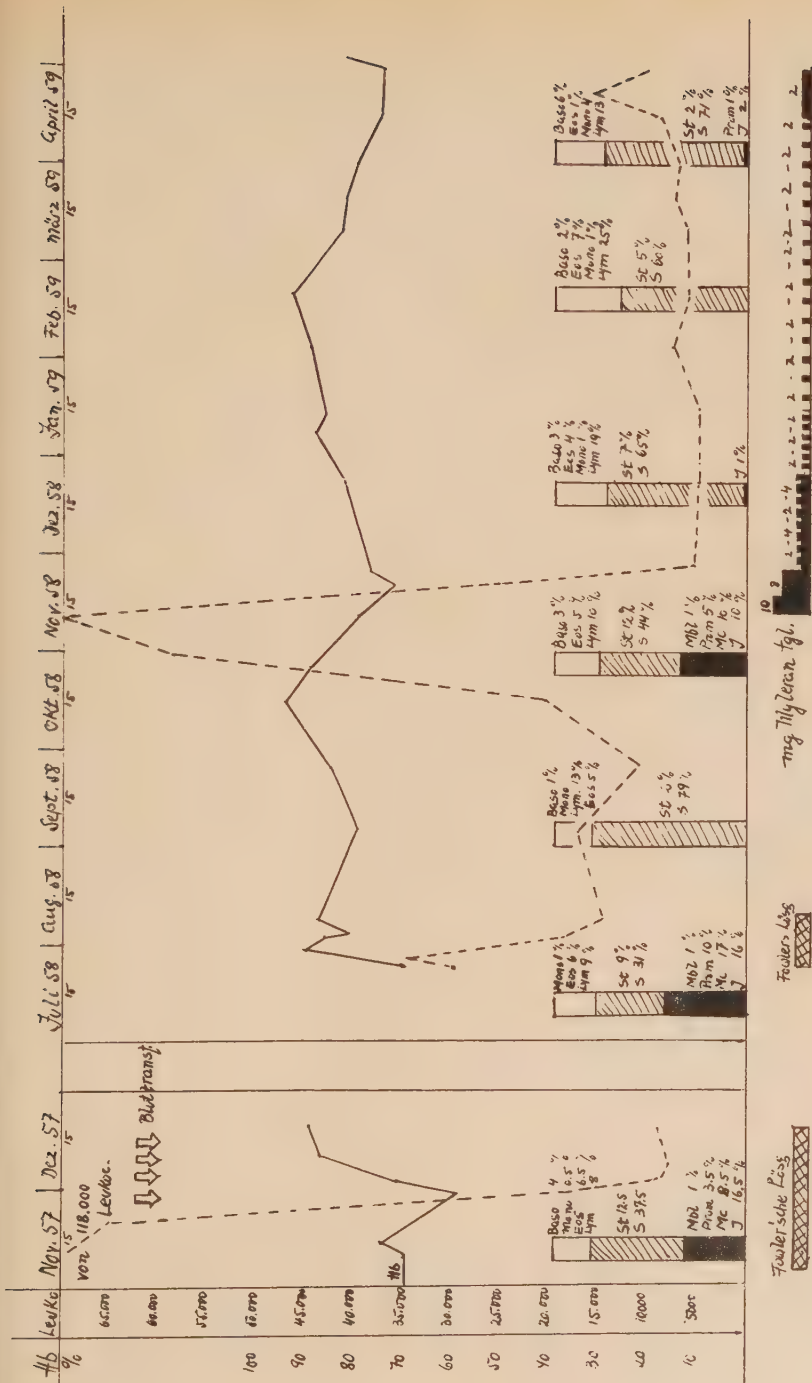
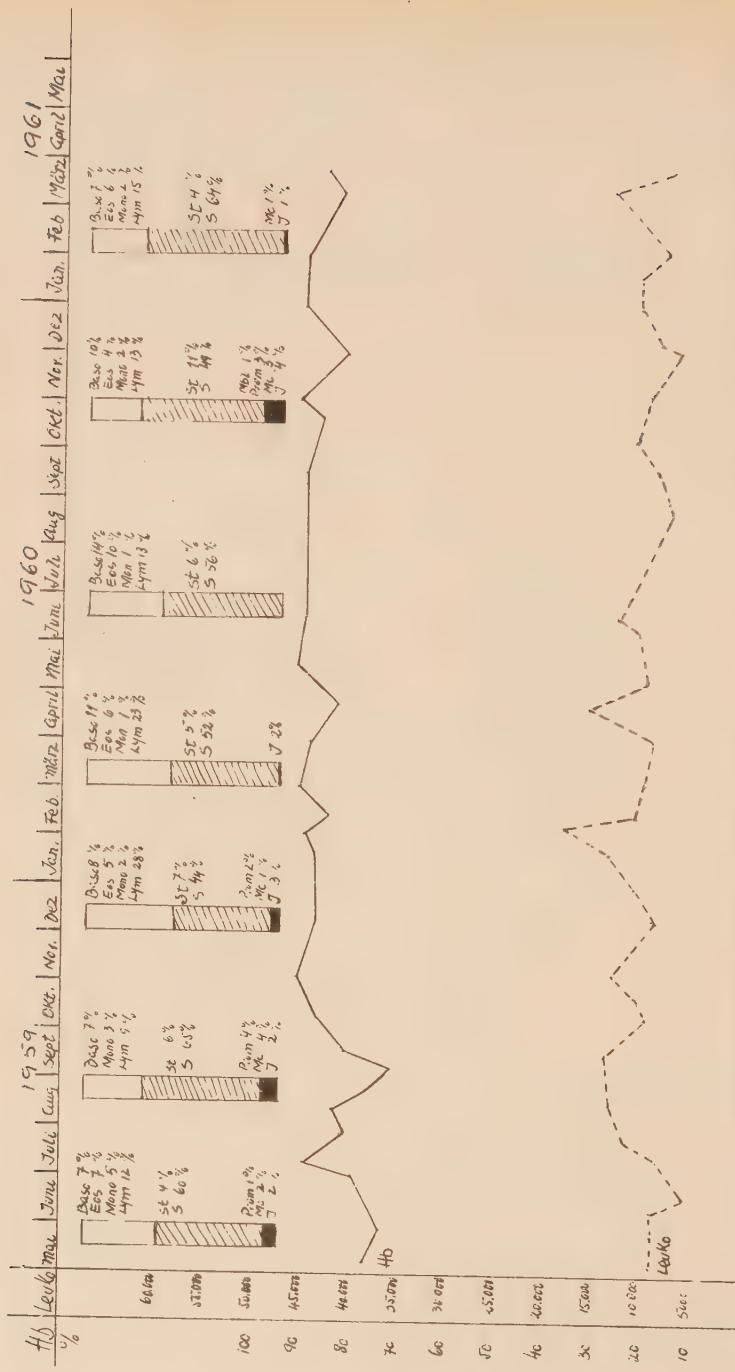


ABBILDUNG 4 a

Pat: Patig Elisabeth, 40.



mg Hyaluran tgl.

4

Pat: Patig Elisabeth, 40

ABBILDUNG 4 b



Mitz

ABBILDUNG 6

13

15

1961

Jan. Feb. März April

1960

Jan. Feb. März April

1959

Sept. Okt. Nov. Dez.

1958

Jan. Feb. März April

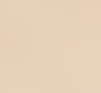
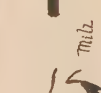
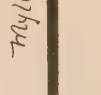
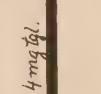
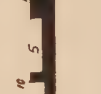
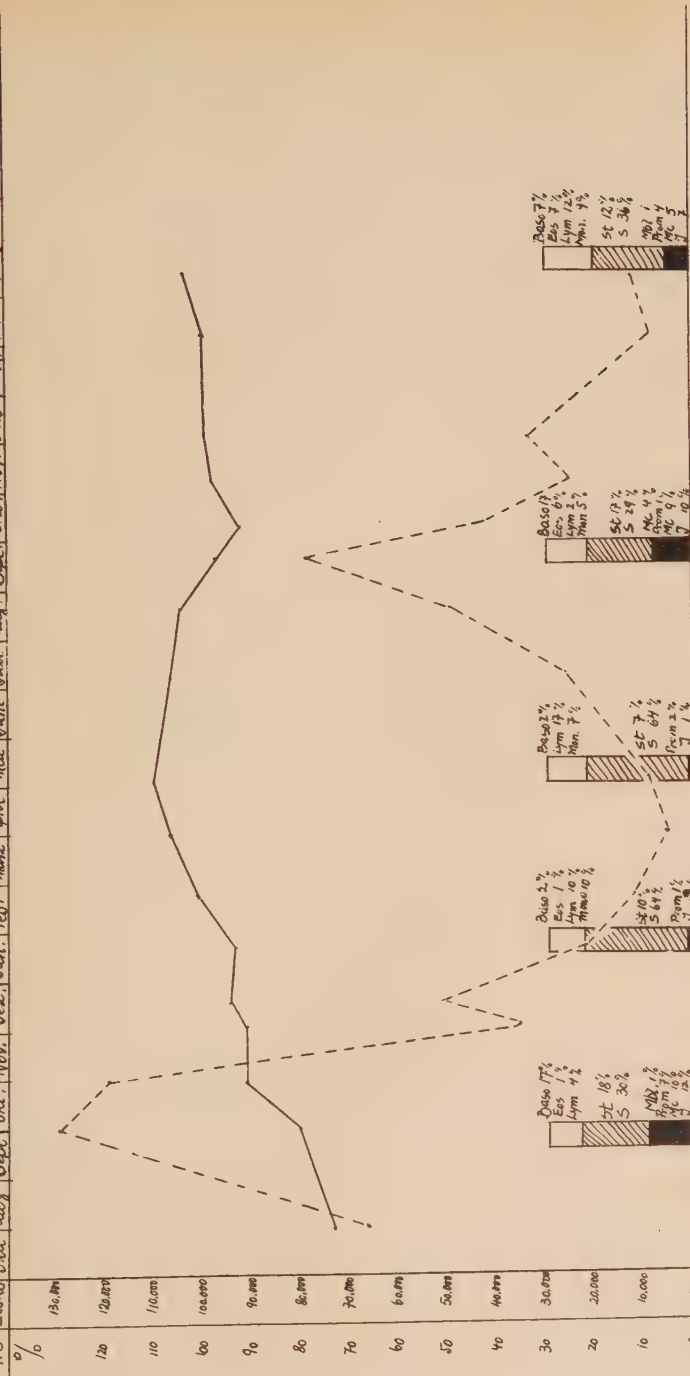
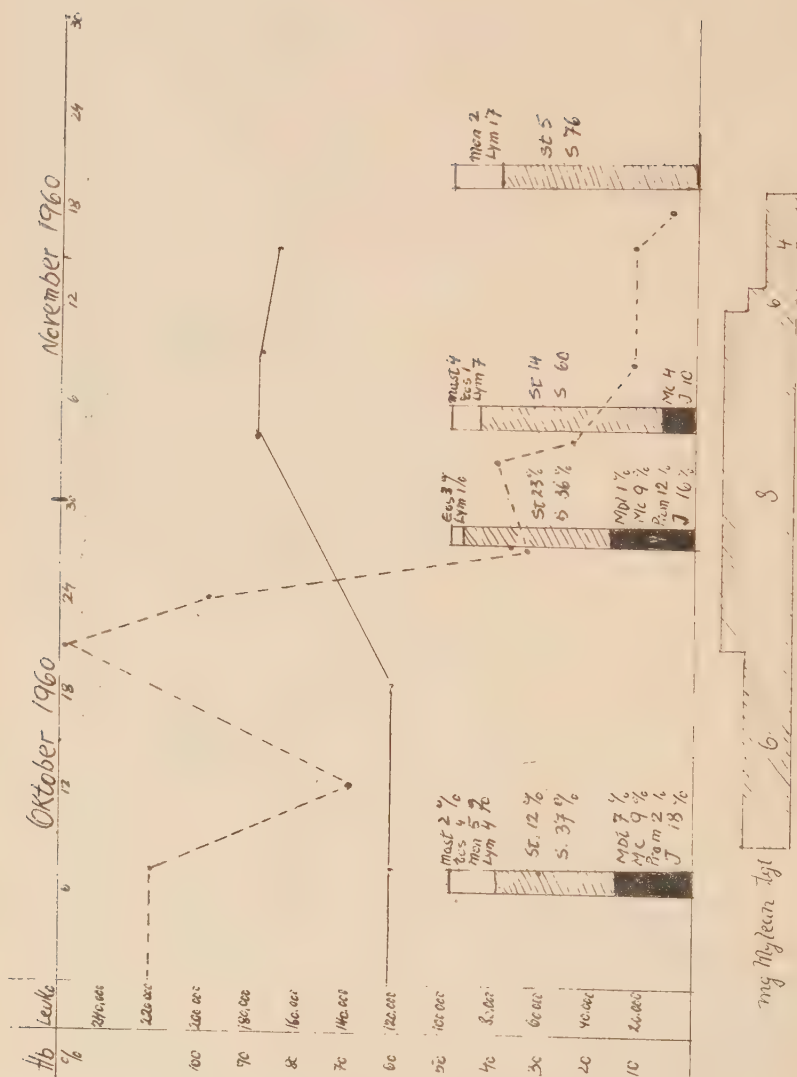


ABBILDUNG 7

Pat. Dr. Krieger: 4



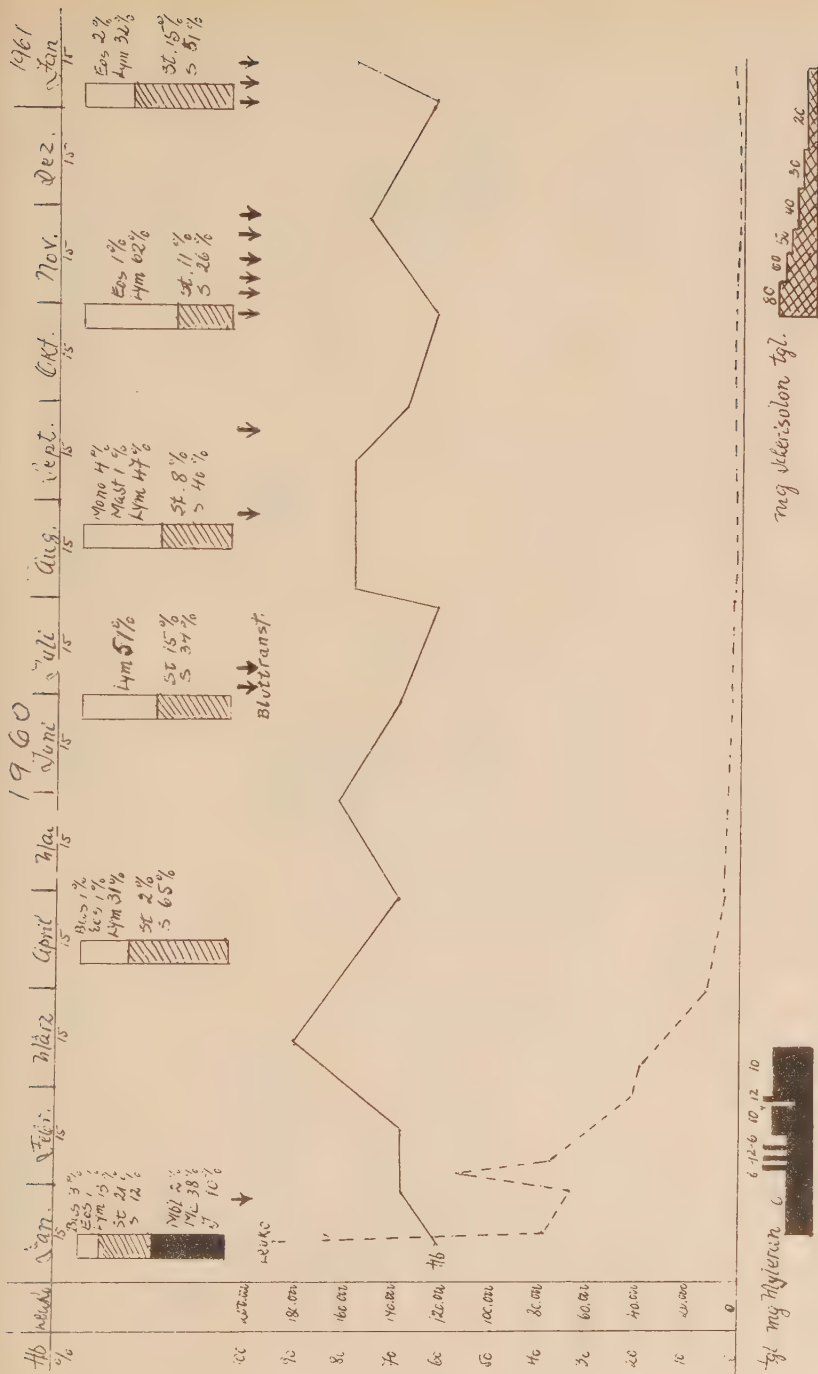
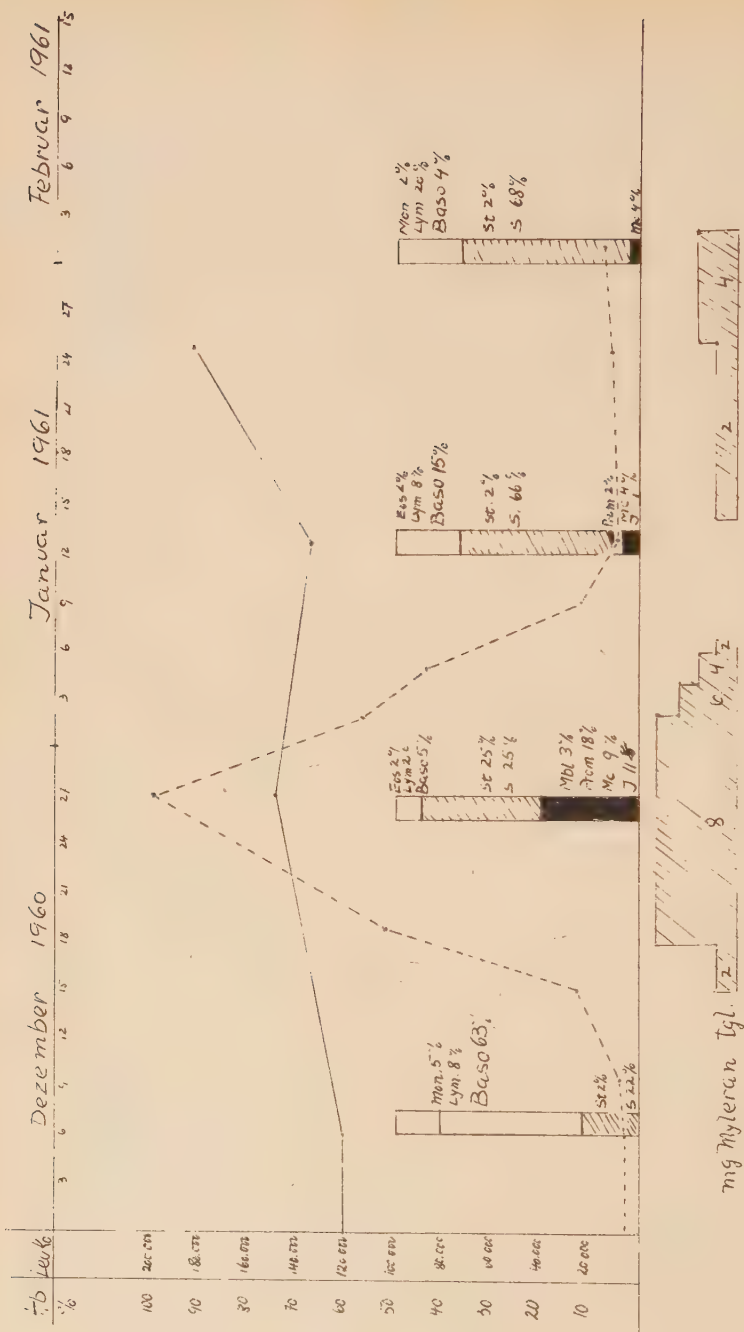


ABBILDUNG 9

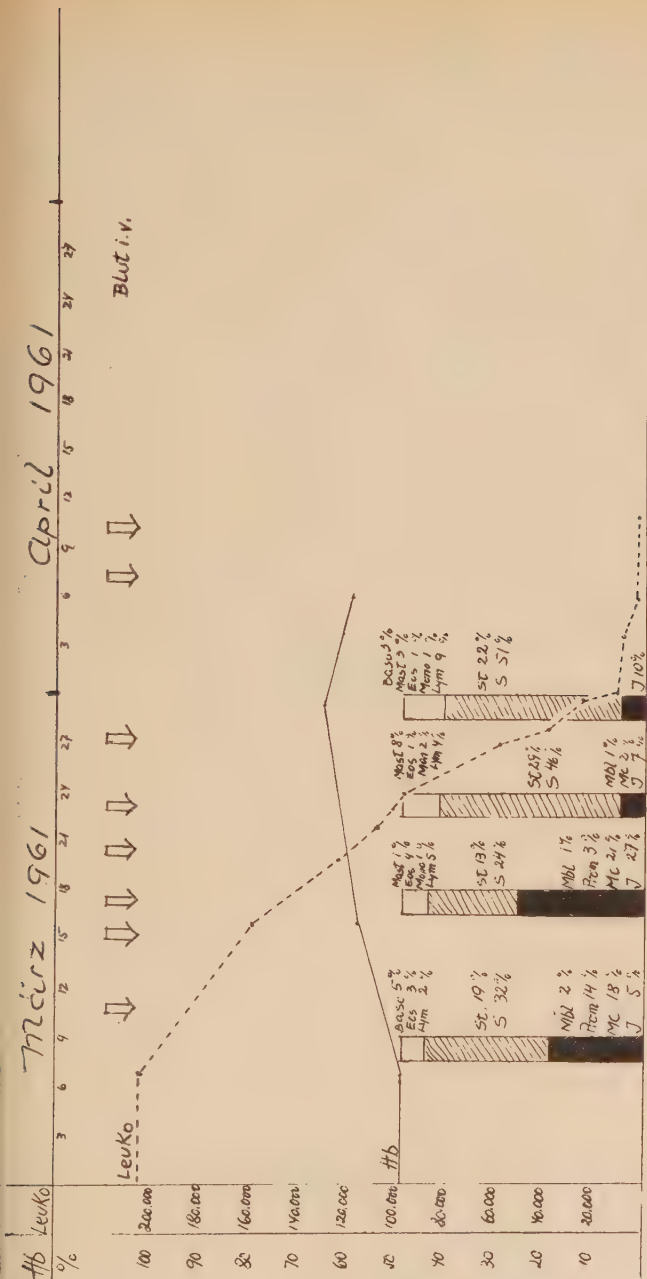
Kat. F. Th.

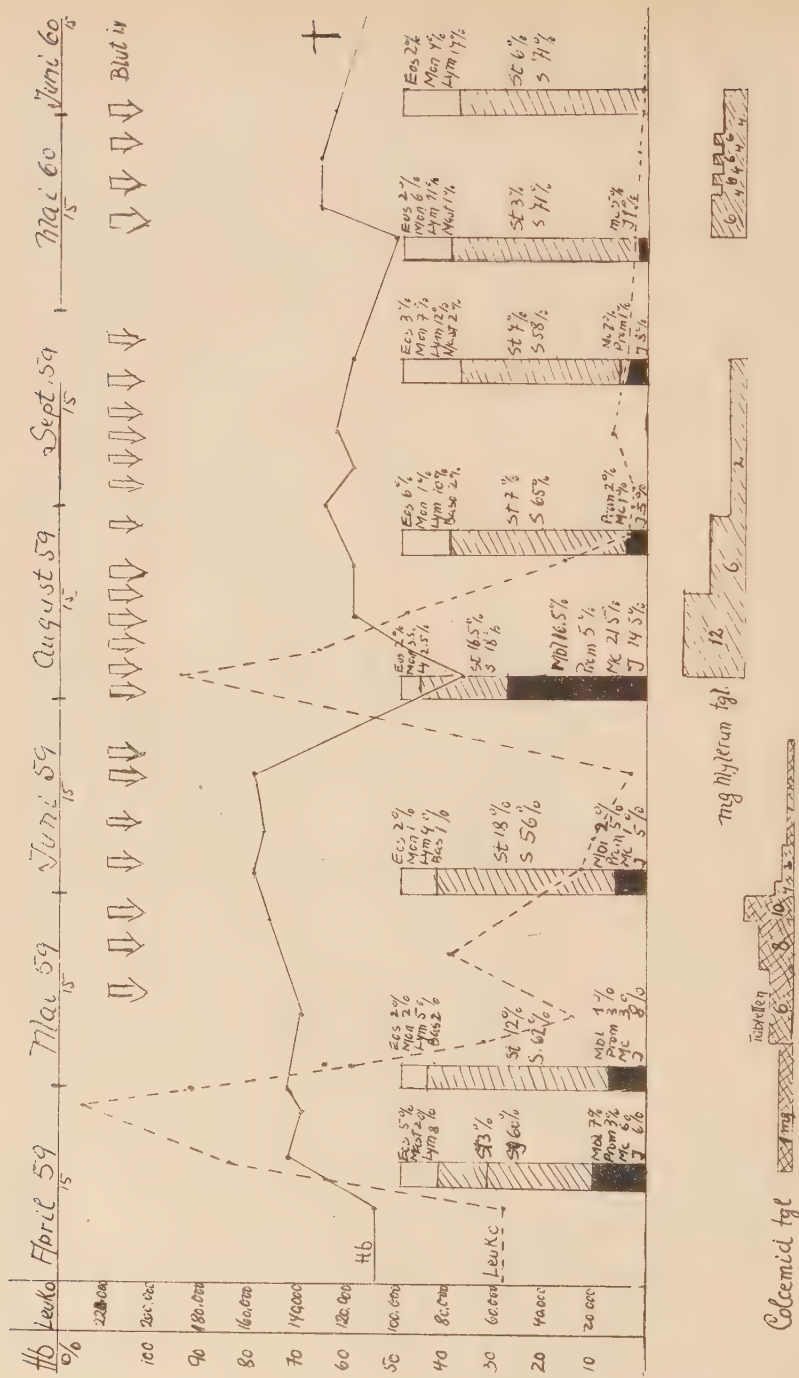


mg Dexamethason tgl.

Pat: Schott Frmgard, 37.

ABBILDUNG 10





Pat. Hilger Josef, 60.

ABBILDUNG 12

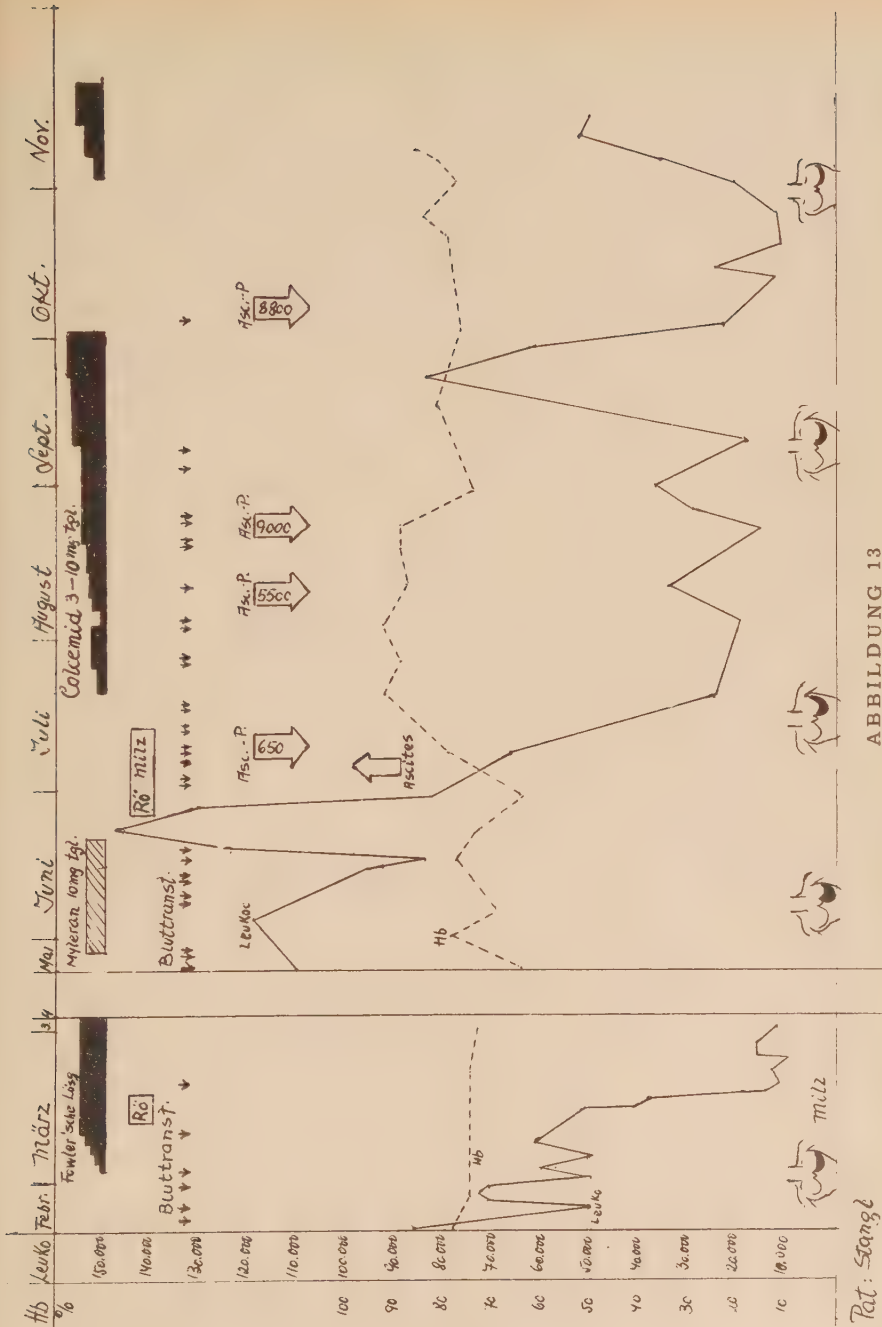
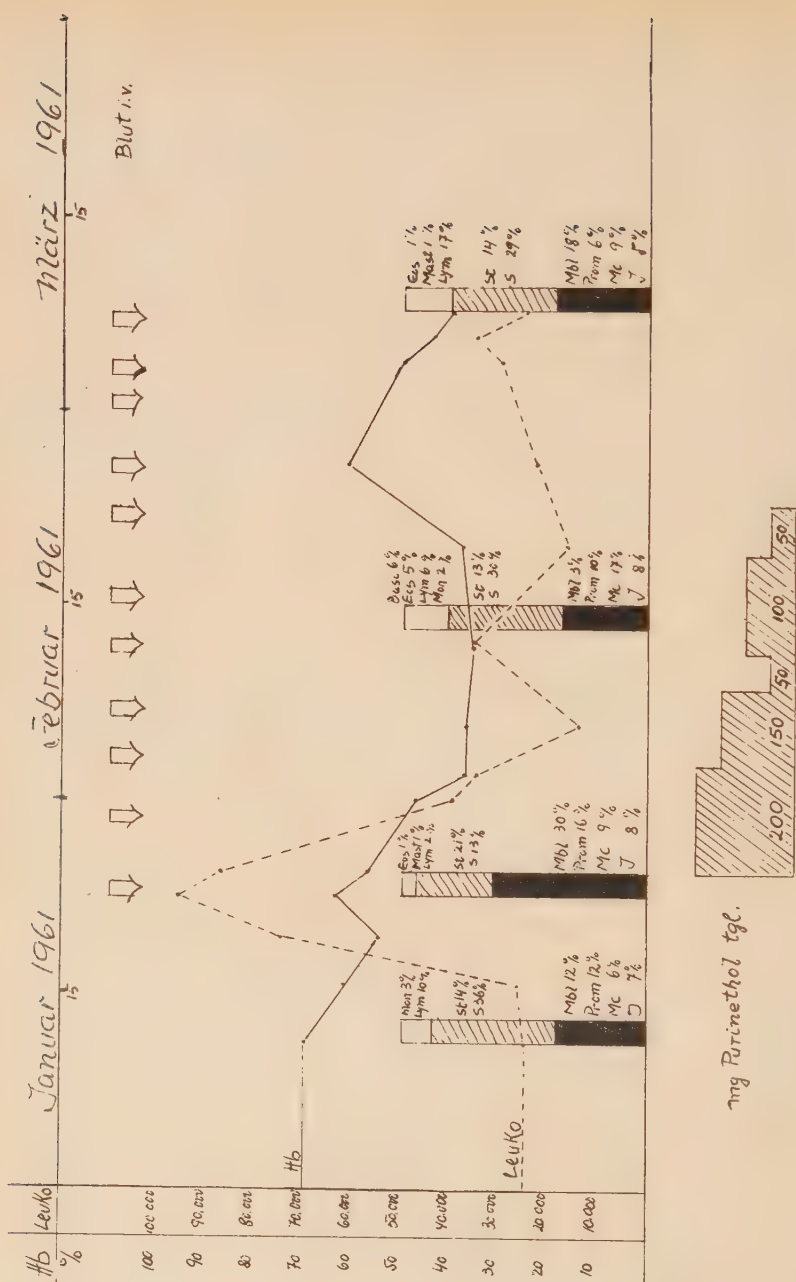
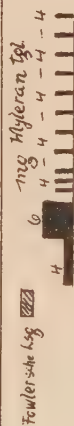
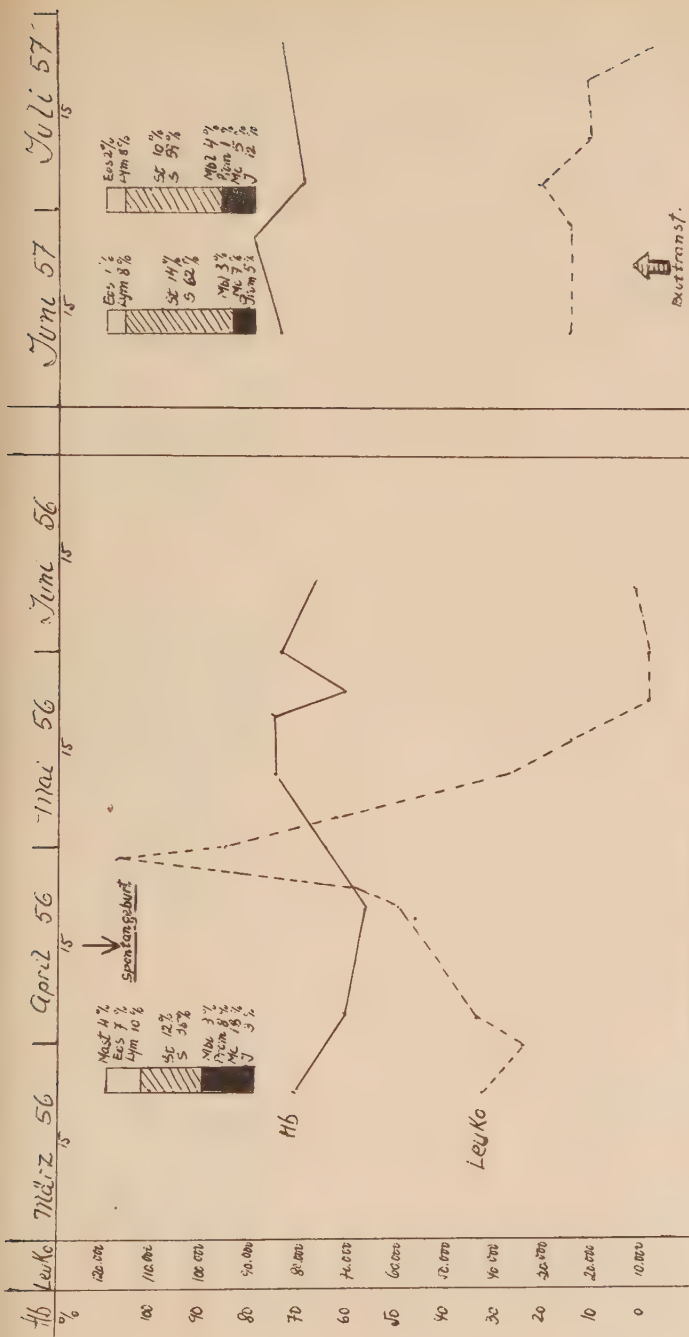


ABBILDUNG 13



Pat: Rauch Franz, 33.

ABBILDUNG 14



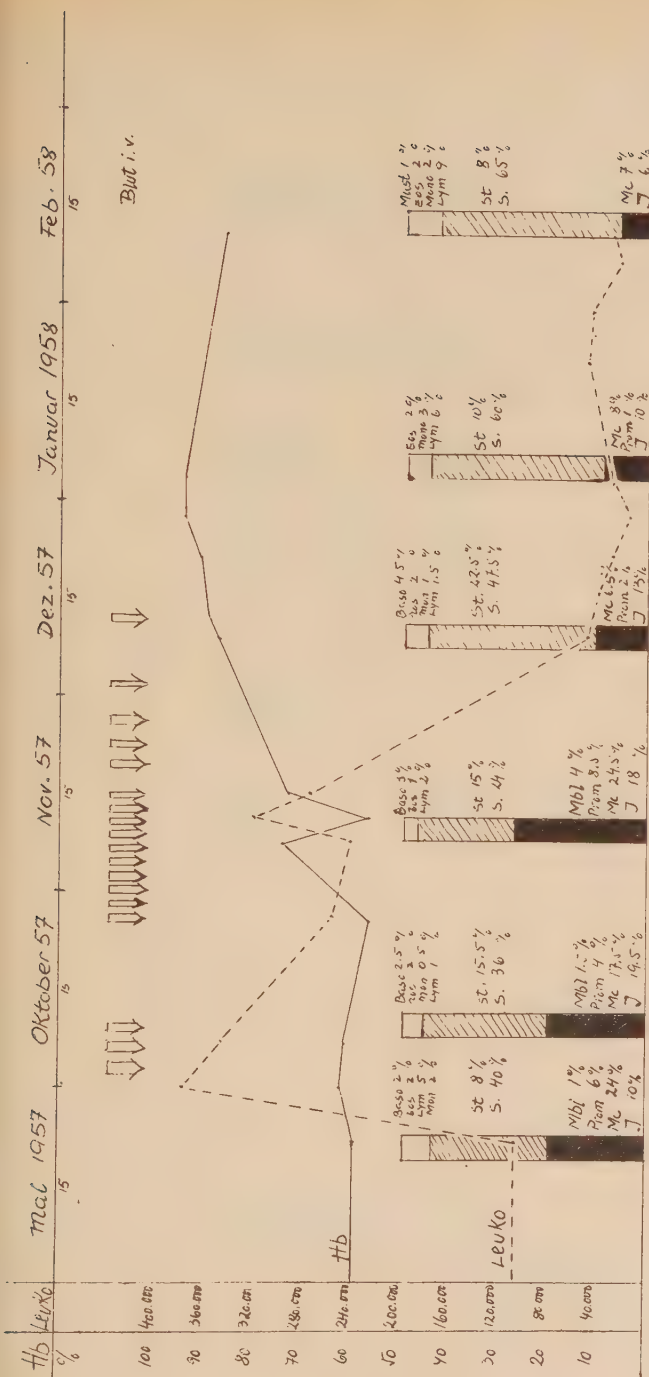
13

211

13

Pat: Rotter Erna, 25.

ABBILDUNG 15



Solarson i.m.

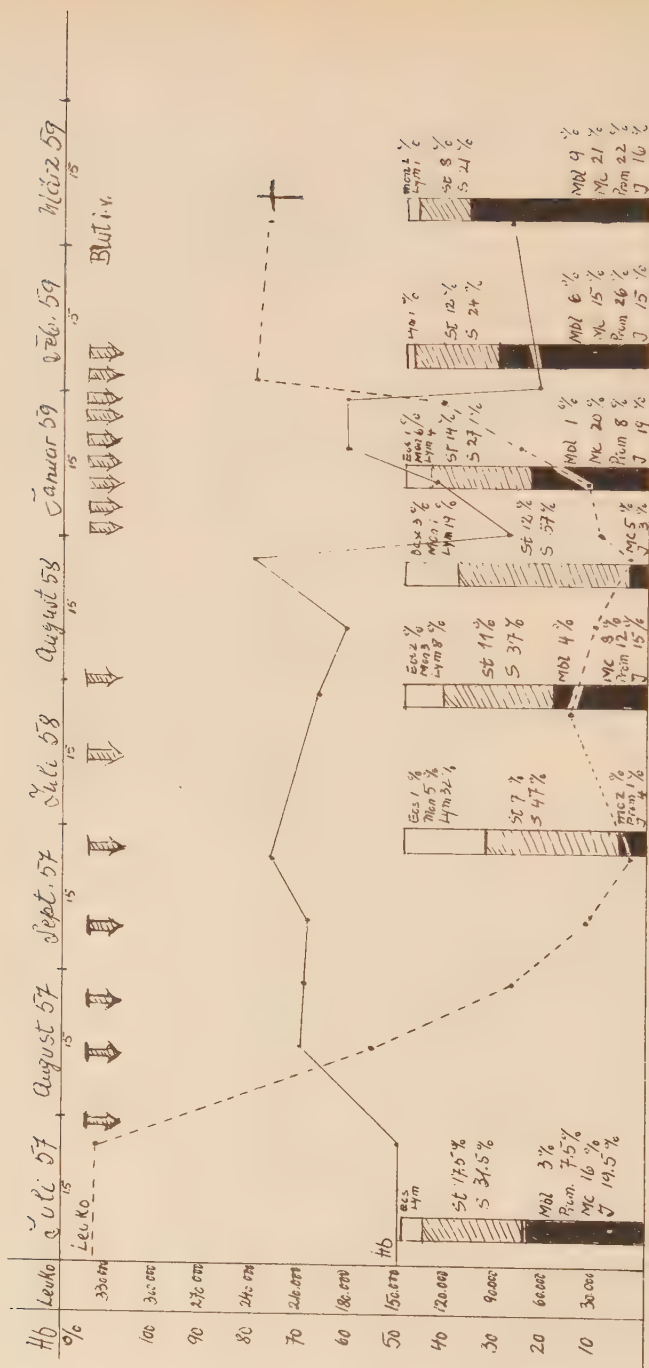
mg Nylaran tgl.



Rat: Strick Hildegard,

Milz

ABBILDUNG 18 b



2864

204

tg. mg mylara



milz

Pat; Mayr Maria, 36,

ABBINGDON 19

S C H R I F T T U M

- Ahlström, C. G.: Über Geschwulste der Retikuloendothelien d. Lymphknoten.
Acta path. microbiol. Scand. 10:241 (1933).
- Ambs, E.: Münch. Med. Wschr. 4, 5, 6, 7, 8 (1961)
- Ambs, E. u. Thorell, B.: Acta haemat. 21 - 284 (1959)
- Apitz, K.: 1. Die Leukämien als Neubildungen
Virch. Arch. path. anat. 299 - 1 (1937)
2. Über Knochenveränderungen bei Leukämie.
Virch. Arch. path. anat. 302 - 301 (1939).
3. Allg. Pathol. d. menschl. Leuk.
Erg. allg. Path. 35 - 1 (1940)
- Arneth, J.: Die neutroph. weiss. Bltk. bei Infekt.krankh.
G. Fischer Jena (1904)
Die spez. Blutkr.
Stenderhoff, Münster (1936)
- Askanazy, M.: Das Knochenmark, Hdb. spez. anat. Histol.
J. Springer Berlin Bd 1/2-775 (1927)
- Askanazy, M.: Leukämie u. Tumoren.
Schw. med. Wschr. 70, 1 u. 29 (1940)
- Bakker, A.: Klin. Wschr. 6 - 252 (1927)
- Banti, G.: Die Leukämien.
Zbl. Allg. Path. 15 - 1 (1904)
- Barron, E. S. G. u. Harrop, G.: J. Bio. Chem. Baltimore 84, 89 (1929)
- Beard, J. W.: Etiology of avian leukosis Ann.
New York Acad. Sc. 68 473 - 486 (1957)
- Beck, W. S.: J. Biol. Chem. Baltimore 232, 251, 271 (1958)
- Beck, W. S. u. Valentine, W. N.: Ann. N. Y Acad. Sc. 59 - 1003 (1955)
- Bodansky, O.: Cancer (Philadelphia) 7 - 1191, 1200 (1954)
Cancer (Philadelphia) 8 - 1087 (1955)
- Borchers, H. G.: Untersuchungen an Kulturen menschl. Knochenmarks
in vitro.
(1960). II. Med. Klin. Univ. München

- Braunsteiner, H.: Pnysilogie u. Physiopath. d. w. Blutz. 188 (1959)
- Braunsteiner, H., Fellingner, K. u. Pakesch, F.:
Blood, 15 (1960)
- Brittingham, T. E. u. Chaplin, H.:
Cancer, 13 - 412 (1960)
- Bürger, M.: Zschr. exp. Med. 31 - 1 (1923)
- Cleimmeson, J., Busk, T., u. Nielsen A.:
The topograph. distribut. of leukemia and Hodgkin's
dis. in Denmark, 1942 - 1946
Acta Radiol. 37:223-230 (1952)
- Cartwright G. E.: In: Physiol. u. Physiopath. der w. Blutz.
Braunsteiner. S. 197.
- Craddock, C. G. Jr.: The am. J. of Med., Sympos. on Leukaemia (1960)
- Craddock, C. G. Jr.; Adams, W. S., Skoog, W. A. u. Lawrence, J. S.:
J. Labor. Clin. Med. 45 - 881 (1955)
- Craddock, C. G. Jr., Perry, S., Lawrence, S. J.:
J. Clin. Invest. 35 - 285 (1956)
- Cramblett, H. G., Friedman, J. L. u. Najjar, S.:
Leukemia in an infant born of a mother with leuk.
New Engl. J. Med. 259:727 (1958)
- Cronkite, E. P. u. Brecher, G.:
Ann. N. Y. Acad. Sc. 59 - 815 (1955)
- Dameshek, W.: Blood 6 (1951)
- Diamond, J., Anderson, M. M. u. Mc. Creadie, S. T.
Pediatrics 25 - 85 (1960)
- Ehrlich, W.: Die Leukozyten u. ihre Entst. Ergeb. allg. Path.
29:1 (1934)
- Ehrlich, W. E.: The functional signific of the various leukocytes in
inflammation.
J. Mount Sinai Hosp. 51:394 (1949)
- Ellermann, V. u. Bang, O.:
Exper. Leukämie b. Hühn. Centr. Bakt. Pras.
46: 595 - 609 (1908)
- Engelbreth-Holm, J.: Übersicht über d. Leukoseforschg. d. letzt. Jahre
Klin. Wschr. 993 (1938)
- Erhart, H., Stich, W., u. Benoit, W.:
Blut 6 : 11 (1960)

- Feinleib, M. u. MacMahon, B.:
Blood 15:332 (1960)
- Feinleib, M. u. MacMahon, B.:
J. Nat. Cancer Inst. 24:1259 (1960)
- Finch, St. C.,:
Transmission of Leuk. In: Progress of Hemat. Tocantins.
- Fieschi, A.:
Forsch. ü. d. Leuk. im Lichte d. ätiopathogen. Probl.
Erg. inn. Med. 51:394 (1936)
- Firkin, B. u. Moore, C. V.:
Clin. Manifest. of Leuk.
The am. J. of Med. Mai 1960.
In: Symposium on Leukemia. 771
- Fisher, J. C.:
Multiple mutation theory of carcinogenesis.
Nature 181, 651 - 652 (1958)
- Fleischman, W., u. Kubowitz, F.:
Biochem. Zschr. 181:385 (1927)
- Fresen, O.:
1. Das retho. Syst. In: Handb. d. ges. Haemat.
Heilmeyer u. Hittmair 525 (1957)
2. Strahlentherapie 91 (1953)
3. Virchows Arch. 323 (1953)
- Furth, J.:
1. Transmission of myel. Leuk of mice.
J. Exp. Med. 61:423 (1934)
2. Recent stud. on the etiol. and nature of leuk.
Analytical review. Blood 6:964 (1951)
3. Recent exp. stud. and current concepts on the
etiol. an nature of leuk. Proc. Inst. Med. Chicago
19:95 (1952)
- Furth, J., Buffet, R., Banasiewicz-Rodriguez, M. u. Upton, A. C.:
Character of agent inducing leuk. in newborn mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 93:165-172 (1956)
- Galton, D. A. G. u. Till, M.:
Myleran in chron. myel. Leuk. Lancet 1:425 (1955)
- Galton, D. A. G.:
1. Myleran in chron. myel. leuk. result of treatm.
Lancet 1 : 208 (1953)
2. The use of Myleran and similar agents in chron.
leuk. In: Advance in Cancer Research. Vol. 4, 73.

- Galton, D. A. G.: 3. Treatm. of the chr. leuk.
Brit. M. Bull. 15:78 (1959)
- Gloor, W.: Die Klin. Bedeutg. d. qualit. Verändgen der Leukozyten.
(1929)
Die Leukämien (Sammelreferat 1926 - 1930).
Fol. Haem. 45:207 (1937)
- Graffi, A.: Blut 6:1 (1960)
- Groß, L.: Acta haemat. 23:259 (1960) u. Blood 9:557-573
(1954)
- Guglielmo, G. D.: Innsbrucker Milzsymposium (1954 u. 1955) S. Krager
- Groß, R. u. Bock, H. E.: Die Chemotherap. d. Tumorleid. In: Klin. d. Gegenwart Bd. 5, Verlag: Urban u. Schwarzenberg (1957)
- Haddow, A., Kon, G. A. R., u. Ross, W. C. J.:
Effects upon tumours of various halo-alkylanylamines.
Nature (London) 162:824 (1948)
- Hamsch, K. u. Hammer, O.:
Dtsch. Gesundh. Ws., 15:1551 (1960)
- Haut, A., Wintrobe, M. M., Cartwright, G. E.:
The clin. managm. of leuk.
The am. J. of Med. In: Symposium on Leukemia
790 (1960)
- Haut, A., Altmann, S. J., Cartwright, G., u. Wintrobe, M. M.:
The use of Myleran in the treatm. of chr. myel.
leuk. Arch. Int. Med. 94:384 (1955)
- Hansemann, D.: Einige Bemerkungen über die Anaplasie der Geschwulstzellen.
Zschr. Krebsforsch. 5:510 (1907)
- Hayhoe, F. G. J.: Leukaemia, Churchill, London (1960)
- Henshaw, P. S. u. Hawkins, J. W.:
Incidence of leukemia in physicians.
J. Nat. Cancer Inst. 4:339 - 346 (1944)
- Heilmeyer, L. u. Begemann, H.:
Handb. d. inn. Med. Blut u. Blutkr. 573, 592 (1951)
- Heilmeyer, L. u. Hittmair, C.:
Handb. d. ges. Haemat. 439 (1957)

- Hirschfeld, H.: Leukämie u. verwandte Zustände.
Krankh. d. Blutes u. blutbild. Organe.
Schittenhelms Hdb. d. allg. Hämat. I. 209, 1925.
- Hittmair, A.: 1. Kl. Haematol., München (1949)
2. Forschungen u. Forscher d. Tir. Ärzteschule II (1950)
3. Krebsarzt (1950)
4. Innsbr. Milzsymp. (1954) S. Krager, Basel
- Isaacs, R.: Present status of the study and treatment of leukemia.
J. Labor. Clin. Med. 17:1006 (1932)
- Izumi, H. M.: Myleran in pregnancy, J. A. M. A. 161:969 (1956)
- Kempner, W.: J. Clin. Invest. 18:291 (1939)
- Kline, D. L. u. Clifton, E. E.: 1. Science 115:9 (1952)
2. Life span of leucoc. in man,
J. Appl. Physiol. 5:79 (1952)
- Koch, E. u. Hornykiewytch, T.: Strahlentherapie 106, 223 (1958)
- Krehl, L.: Entstg, Erkennng u. Behdlg inn. Krankh. Vogel,
Berlin (1933)
- Lawrence, J. S., Ervin, D. M. u. Wetrich, R. M.: Am. J. Physiol. 144, 284 (1945)
- Lawrence, J. S., Dowdy, A. M. u. Valentine, W. N.: Radiology 51:400 (1948)
- Lederberg, J.: Genetic transduction.
Am. Scientist 44:264-280 (1960)
- Lenaz, L.: Fol. haemat. (Leipzig) 29, 83 (1923);
Zit. n. Piney, A. (1956)
- Lepine, R. u. Barral, C.: Concept. rend. Soc. biol. Paris, 271
- Lepene, P. u. Meyer, G.: J. Biol. Chem., Baltimore 12:205 (1912)
- Lissac, J., Mathe, G. u. Bernhard, J.: Rev. fr. d'études clin. et biol. 1:631 (1956)
- Locker, A. u. Spitzzy, K. H.: Zschr. exper. Med., 127:1 (1956)

- Marinho, H. M. u. Martins, P. C.:
1 - 4 Dimethanosulfoniloxibutano (G.T.41 - Myleran) na terapeutica da leucemia mieloide cronica.
Arq. brasil de Med. 41:161 (1956)
- MacMahon, B. u. Clark, D.:
Incidence of common forms of human leukemia.
Blood 11:871-881 (1956)
- Meadors, G. F.:
Epidemiology of leukemia.
Pub. Health Rep. 71:103 (1956)
- Merker, H. u. Heilmeyer, L.:
Die Bedeutung d. alk. Leukoz. phosphatase bei Reakt. u. Erkrankg. des myel. Syst.
Schw. med. Wschr. 89:1051 (1959)
- Moeschlin, S.:
Die Milzpunktion, Basel (1947)
- Moeschlin, S. u. Rohr, K.:
Klin. u. morphl Gesichtsp. zur Aufssg der Myelose als Neoplasma.
Ergeb. inn. Med. 57:723 (1939)
- Moeschlin, S.:
Leukämien. Helvet. Med. acta 14:279 (1947)
- Moloney, W. C.:
Leukemia in survivors of atomic bombing.
New Engl. J. Med. 253:88-90 (1955)
- Morawitz, P., Denecke, G.:
Blut u. Blutkr. Handb. inn Med. 1926 Bd. IV/1
- Naegeli, O.:
Blutkr. u. Blutdiagn., Berlin (1931)
- Nordenson, N. G.:
Studies of bone marrow from sternal punct. (1935)
- Ogata, T.:
Über d. Systemeintlg. d. haemopoet. Gewebe.
Japan. J. Med. Sc. Path. 5:1 (1940)
- Oberling, Ch. u. Guérin, M.: La leucémie erythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules.
Bul. Ass. frc. Cancer 23:38 (1934)
- Osgood, E. E. u. Krippaehne, M. L.:
Acta haemat. 13:153 (1955)
- Osgood, E. E. u. Krippaehne, M. L.:
Comparision of the life span of leukemic and nonleukemic neutrophils. Acta haemat. (Basel) 13:153 (1955)

- Ottensen, J.: Acta physiol. Scand. 32, 75 (1954)
- Paolo Introzzi: in: Handb. d. ges. Hämat. Heilmeyer u. Hittmair 439
- Paolino, W. u. Bachi, G: Minerva med. 51:3450 (196)
- Peller, S.: Cancer in Man. N. Y.,
Internat. Univ. Press, Inc. 556 (1952)
- Perry, S., Craddock, C. G. u. Lawrence, J. S.:
Rates of appearance and disappearance of white
blood cells in normal and in various disease states.
J. Lab. Clin. Med. 51:501 (1958)
- Piney, A.: Über d. Zellen d. myel. Leuk.
Dtsch. Med. Wschr. 81:787 (1956)
- Remy, D. u. Mende, H. J.:
Ärztl. Forschung 11, 1/389 (1957)
- Remmele, W.: Acta haemat., 13, 103 (1955)
- Resegotti, L.: Acta physiol. Scand. 41, 325 (1957)
- Ribbert, H.: Geschwulstlehre, F. Cohen, Bonn (1904)
- Rohr, K.:
1. Das menschl. Knochenmark,
Ed. G. Thieme-Stuttgart. (1949)
2. Zum Problem d. Differenzierungspotenzen der
Leukosezellen. Schw. med. Wschr. 78, 991 (1948)
3. Die Tumorlehre d. Leuk. Schw. med. Wschr.
73:1125 (1943)
4. Über d. Beginn u. d. Vererbung d. chr. myel.
Leuk. Ein Beitrag zur Tumorlehre d. Leukosen.
Helvet. med. acta 12:475 (1945)
5. Moderne Auffassungen über Abstammung u. Ent-
wickl. der menschl. Blutzellen.
Schw. med. Wschr. 70:685 (1940)
6. Myelofibrose u. Osteomyelosklerose (Osteomyelo-
retikulose Syndrom) Acta haemat. (Basel)
15:209 (1956)
- Rosenthal, R. R., Pickering, B. I. u. Goldschmidt, L.:
Blood 6, 600 (1951)

Rotter, W. u. Büngeler, W.:

Blut u. blutbild. Organe.

In Staemmler-Kaufmann, Lehrb. d. spez. path.

Anat. Bd. I/1 414 (1955)

Rous, P.:

Concerning the cancer problem.

Am. scientist 34:329-358 (1946)

Roussy, G. Guérin, M.:

Les enseignements tirés de l'étude expérimentale des leucémies et des tumeurs du système hématopoïétique. Presse méd. 445 (1942).

Roulet, T.:

Das primäre Retothelsarkom d. Lymphknoten.

Virch. Arch. path. An. 277:15 (1930)

Sacks, M. S. u. Seeman, B. S.:

A statistical study of mortality from leukemia.

Blood 2:1-14 (1947)

Schmidt, M. B.:

Atrophie u. Hypertrophie d. Knochens einschl. der Osteosklerose. Hdb. spez. path. Anat. u. Histol. Bd. IX/3:1 (1937)

Schoen, R. u. Tischendorf, W.:

Klin. Path. d. Blutkr. 361, 375 (1950)

Schulten, H.:

Lehrb. d. klin. Haemat. 325, 328 (1953)

Schwartz, S. O. u. Schoolman, H. M.:

Klin. Wschr. 38:249 (1960)

Seelich, F.:

Über e. Probleme d. Zellstoffw. norm. u. path. Leukoc. In: Physiol. u. Physiopath. d. w. Blutz. Braunsteiner (Wien) 1959

Sherman, J. L. Jr. u. Locke, R. V.:

Use of busulfan in myelogenous leukemia during pregnancy. New Engl. J. Med. 259, 288 (1958)

Shimkin, M. B., Mettler, S. R. u. Berman, H. R.:

Myelocytic leukemia; an analysis of incidence, distribution and fatality 1910-1948
Ann. Int. Med. 35:194 (1951)

Skipper, H. E., Heidelberger, C. u. Welch, A. D.:

Some biochemical problems of cancer chemotherapy. Nature 179:1159-1162 (1957)

- Sternberg, C.: Leukosarkomatose u. Myeloblastenleukämie.
Beitr. path. Anat. 61:75 (1916)
- Tullis, J. L.: In: Blood cells and plasma proteins.
J. L. Tullis Ed. 1953. Acad. Press N. Y.
- Turesson, D.: Myleran treatment in chronic granulocytic leukemia.
Brit. J. Haemat. 3:220 (1957)
- Valentine, W., N.: The biochemistry and enzymatic activities of leucocytes in health and disease. In: Tocantins Progress in hematology; Grune u. Stratton, N. Y. Vol I/293 (1956)
- Valentine, W., N., u. Beck, W. S.:
J. Labor. Clin. Med. 38, 39, 245 (1951)
- Valentine, W., N., Follette, J. H., Hardin, E. B., Beck, E. S., Lawrence, J. S.:
Studies on leucocyte alkaline phosphatase activity.
Relation to "stress" and pituitary-adrenal activity.
J. Labor. Clin. Med. 44:219 (1954)
- Van Dyke, D. C. u. Huff, R. L.:
Am. J. Physiol. 165, 341 (1951)
- Virchow, R.: "Weißes Blut". I. Mitteilung.
Frorieps Notizen aus dem Gebiete der Natur- u. Heilkunde 36:151 (1845)
- Waisman, H. A., Monder, C. u. Williams, J. N.:
Cancer Res. 16:344 (1956)
- Warburg, O.: Über d. Stoffw. d. Tumoren,
Springer, Berlin (1926)!
- Warburg, O., Christian, W.:
Biochem. Zschr. 314, 399 (1943)
- Weiskotten, M. G.: Amer. J. Path. 6, 183 (1930)
- White, L. P.: Blood 9, 73 (1954)
- Wilkinson, J. F.: 1. Discussion on the chemotherapy of reticuloses.
Proc. Roy. Soc. Med. Lond. 46:685 (1953)
2. The chemotherapeutic treatment of reticuloses.
Pro. Roy. Soc. Med. Lond. 48:365 (1953)

Wilkinson, J. F. u. Turner, R. L.:

Chemotherapy of chron. myel. Leukemia with special reference to Myleran. In: Tocantins Progress in hematology 225 (1959)

Wintrobe, M. M.:

Clinical Hematology. Leau. Febiger, Phil. 533 (1953)

Yamamoto, Y.:

Die feinere Histologie des Knochenmarks als Ursache der Verschiebung des neutrophilen Blutbildes. Virchows Arch. path. Anat. 259:62 (1925)

Zanti, G.:

Die Leukämien. Zbl. Allg. Path. 15:1 (1904)

Herrn Priv. Doz. Dr. H. BORCHERS möchte ich für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Verfassung der Dissertation aufs herzlichste danken.

L E B E N S L A U F

Ich bin den 20. 1. 1914 in Kattowitz O/S als Sohn des Kaufmanns Richard Spitz und der Ernestine Spitz geb. Nebel geboren worden, besuchte 4 Jahre lang die Volksschule und danach die Oberrealschule zu Kattowitz O/S, wo ich im Juni 1932 meine Reifeprüfung bestand.

Ich begann mein medizinisches Studium im W./S. 1932 in Freiburg i. Br. und setzte das Studium S./S. 1933 in Genf fort. Vom S./S. 1934 bis S./S. 1938 (einschl. 11. Sem.) studierte ich in Breslau, wo ich auch die ärztlichen Vorprüfungen bestand (1934 - 35).

Ich bin seit November 1938 verheiratet, meine Ehefrau heißt Irma Spitz geb. Badrian und habe zwei Kinder. Infolge meiner Emigration nach Bolivien - im Dezember 1938 - war es mir nicht möglich, das ärztliche Staatsexamen im Anschluß an das Medizinstudium zu erreichen. Im Sept. 1951 kam ich nach Deutschland zurück und erlangte mein Staatsexamen nach erfolgreicher Prüfung an der Universität München im Dezember 1951. Danach kehrte ich zu meiner Familie nach La Paz, Bolivien zurück, wo ich nach Revalidation meines Titels im Nov. 1952 den Arzttitel für Bolivien und die Genehmigung zur Ausübung der Praxis erhielt. In La Paz-Bolivien war ich als Lehrer für Kinesiologie am "Instituto Nacional de Educacion Fisica" in der Zeit von 1939 bis 1943 tätig und arbeitete 1946 - 47 als Medizinalpraktikant in Provinzen.

Im März 1961 kehrte ich wiederum nach Deutschland zurück und verfaßte meine Doktorarbeit an der II. Medizinischen Klinik München.

